

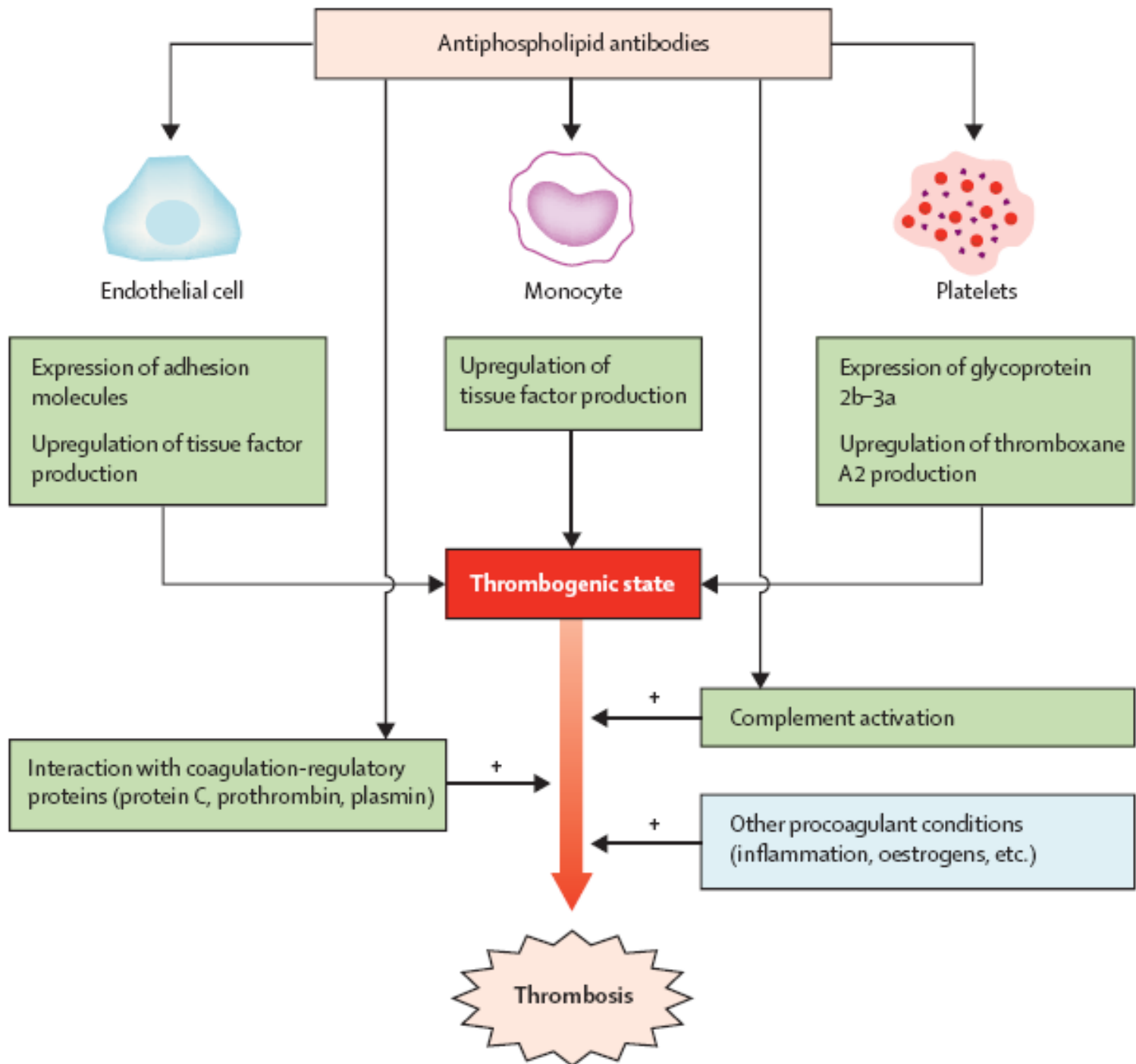
Θεραπεία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου

Αθηνά Θεοδωρίδου, PhD

Ρευματολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης Δ' Παθολογικής Κλινικής

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης



Θεραπεία APS



- Τα δύο κύρια ερωτήματα είναι
 - αν οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και ο γενικός πληθυσμός με τις ίδιες κλινικές εκδηλώσεις
 - αν οι ασθενείς με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο

Θεραπεία APS



- Διακρίνεται σε:
 - αντιμετώπιση οξέων θρομβωτικών επεισοδίων
 - πρόληψη θρομβώσεων πρωτογενή και δευτερογενή
 - θεραπεία μαιευτικού APS

Θεραπεία APS



- Η θεραπεία του APS είναι ίδια είτε η νόσος είναι πρωτοπαθής είτε δευτεροπαθής
- Η θεραπεία των οξέων θρομβωτικών επεισοδίων:
 - Σε αρτηριακό επεισόδιο (έμφραγμα ή ΑΕΕ) αν ενδείκνυται γίνεται αρχικά θρομβόλυση που ακολουθείται από αντιπηκτική αγωγή:
αντιαιμοπεταλιακή, ηπαρίνη, κουμαρινικά
 - Σε φλεβικό επεισόδιο η αρχική αντιμετώπιση είναι ίδια ανεξάρτητα APS

Θεραπεία APS



- **Ηπαρίνη**
 - Χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
 - Κλασσική ηπαρίνη
- **Κουμαρινικά**
- **Αντιαιμοπεταλιακά**
 - Ασπιρίνη
 - Κλοπιδρογέλη
- **Υδροξυχλωροκίνη**
- **Πλασμαφαίρεση**

Ηπαρίνη-ενδείξεις

- Στα οξέα φλεβικά (και αρτηριακά) θρομβωτικά επεισόδια APS ασθενών η πρώτη θεραπεία είναι η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
- Αντικαθιστά τα κουμαρινικά στη διάρκεια της κύησης APS ασθενών με ιστορικό θρόμβωσης και χρόνια χρήση κουμαρινικών
- Χρησιμοποιείται στη θεραπεία μαιευτικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου

Κουμαρινικά Αντιπηκτικά

- Χρησιμοποιούνται στη χρόνια αντιμετώπιση ασθενών με APS
 - Σε φλεβικά επεισόδια INR στόχος 2.0-3.0 (σε υποτροπή στόχος INR 3.0-4.0)
 - Σε αρτηριακά ιδίως ΑΕΕ, οι περισσότεροι συγγραφείς συστήνουν INR στόχο 3.0-4.0
- Τα ίδια τα APL μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα στην παρακολούθηση του INR

Ασπιρίνη

- Χρησιμοποιείται στο APS στη πρωτογενή πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων ασθενών με aPL θετικά, χωρίς θρομβωτικές εκδηλώσεις
- Χρησιμοποιείται στη δευτερογενή πρόληψη αρτηριακών θρομβώσεων
- Χρησιμοποιείται σε όλους τους τύπους μαιευτικού APS στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Κλοπιδρογέλη

- Έχει ρόλο στην πρωτογενή, δευτερογενή πρόληψη του APS , αλλά και στη θεραπεία του σε περίπτωση αντένδειξης στην ασπιρίνη

Υδροξυχλωροκίνη

- **Τρόπος δράσης:**
 - Έχει παρατηρηθεί ελάττωση των θανάτων από θρομβώσεις και καρδιαγγειακά σε SLE ασθενείς που ελάμβαναν ανθελονοσιακά
 - Δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της ενεργοποίησης των PLTs και θρόμβωσης που επάγεται από aPL
 - Άμεσα ελαττώνει τη σύνδεση των anti-β2GPI με την επιφάνεια φωσφολιπιδίων
 - Πρόληψη των αποβολών μέσω της προστατευτικής της δράσης στην ασπίδα της annexin A5 που σχηματίζεται πάνω στα διπλά στρώματα φωσφολιπιδίων της τροφοβλάστης λόγω της βλάβης από τα aPLs
- Εξαιρετικό profile ασφάλειας και στην εγκυμοσύνη
- **Πρέπει** να χορηγείται σε ασθενείς APS + SLE
- **Μπορεί** να χορηγηθεί σαν συμπληρωματική αγωγή και σε APS non-SLE ασθενείς

Πλασμαφαίρεση

- Τα aPL αντισώματα είναι παθογενετικά στη θρόμβωση στο APS και στο CAPS (καταστροφικό αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο)
- Η πλασμαφαίρεση άμεσα απομακρύνει τα αντισώματα αυτά από την κυκλοφορία
- Ο συνδυασμός: πλασμαφαίρεση-αντιπηκτικά-στεροειδή οδηγεί σε ως 78% επιβίωση στο CAPS

Θεραπεία APS

- Υπάρχουν λίγες μεγάλες ελεγχόμενες με placebo μελέτες
- Υπάρχει συζήτηση και αντιθέσεις ως αναφορά τον τύπο θεραπείας, την ένταση της αγωγής, τον τρόπο επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας της αγωγής, τη διάρκεια θεραπείας, τον χειρισμό καταστάσεων όπως χειρουργείο ή τοκετός

Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies

G Ruiz-Irastorza, MJ Cuadrado, I Ruiz-Arnuza, R Brey, M Crowther, R Derksen, D Erkan, S Krilis, S Machin, V Pengo, S Pierangeli, M Tektonidou and M Khamashta

Lupus 2011 20: 206

Παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων

- Ο τύπος, τα επίπεδα (medium-high) και η επιμονή των aPL: tripple positivity > LA > aCL > anti-β2GPI
- Ασθενείς με aPL και θρόμβωση έχουν συνήθως επιπλέον και έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, ΑΥ, υπερλιπιδαιμία, οιστρογόνα από του στόματος)
- Ο ΣΕΛ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου

Προφύλαξη ασθενών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (aPL)

- Πρωτογενής πρόληψη θρομβώσεων σε ανθρώπους φορείς των aPL χωρίς θρομβωτικό επεισόδιο και
 - είτε πλήρως ασυμπτωματικούς
 - είτε με ιστορικό ΣΕΛ
 - είτε με εκδηλώσεις μαιευτικού APS
- Δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με aPL και ιστορικό θρόμβωσης

1^η σύσταση

Γενικές συστάσεις για φορείς aPL

- Αυστηρός έλεγχος παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ατόμων με υψηλού κινδύνου aPL profile, κυρίως καπνίσματος και οιστρογόνων
- Όλοι οι φορείς aPL σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου, όπως χειρουργεία, λοχεία, παρατεταμένη ακινησία πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με LMWH



2^η σύσταση

Προφύλαξη ασθενών με ΣΕΛ και aPL χωρίς θρομβωτικές εκδηλώσεις

- Τακτικός έλεγχος για aPL. **Αυξάνεται ο κίνδυνος** θρόμβωσης ανάλογα με τον **τίτλο** aCL
- 3-4% εκδηλώνουν επεισόδιο θρόμβωσης ανά έτος
- 20-50% θα πληρούν τα κριτήρια APS σε 10-20 χρόνια
- Συστήνεται η προφυλακτική χρήση συνδυασμού **ασπιρίνης** με **υδροξυχλωροκίνη** σε SLE ασθενείς με LA ή aCL επίμονα θετικά σε medium-high titers
- Η υδροξυχλωροκίνη ελαττώνει τις βλάβες και αυξάνει την επιβίωση στον ΣΕΛ
- Τροποποίηση άλλων παραγόντων κινδύνου: οιστρογόνων, καπνίσματος, ΣΔ κλπ




Προφύλαξη ασυμπτωματικών ασθενών με aPL (πρωτογενής πρόληψη)

- **APLASA trial:**
 - Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με επίμονα θετικά aPL έχουν μικρή ετήσια επίπτωση οξείας θρόμβωσης
 - Δεν αποδεικνύεται όφελος από μικρή δόση ασπιρίνης
 - Αν δεν υπάρχει άλλος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση, η πιθανότητα θρομβωτικού επεισοδίου είναι πολύ μικρή
- Η απόφαση θεραπείας αυτών των ασθενών με ασπιρίνη θα πρέπει να εξατομικεύεται (π.χ. να δίνεται σε ασθενείς με θετικότητα σε διάφορα aPL ή lupus anticoagulant)

3^η σύσταση

Προφύλαξη ασυμπτωματικών ασθενών με aPL (πρωτογενής πρόληψη)

- Συστήνεται μακροχρόνια λήψη χαμηλής δόσης ασπιρίνης από αυτούς που έχουν profile aPL υψηλού κινδύνου ειδικά αν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- Ο κίνδυνος θρόμβωσης σε υγιείς ενήλικες με aPL ως τυχαίο εύρημα, είναι μικρός 
- Οι γυναίκες με μόνο μαιευτικές εκδηλώσεις APS δεν έχουν υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης, εκτός αν έχουν ΣΕΛ

4^η σύσταση

Δευτερογενής πρόληψη

- Η υποτροπή μετά το πρώτο θρομβωτικό επεισόδιο συμβαίνει στο 22-69%



- Για ασθενείς με βέβαιο APS που εκδηλώνεται για πρώτη φορά με μη εμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, *aPL profile* χαμηλού ρίσκου και αναστρέψιμους εκλυτικούς παράγοντες, είναι ίσως επαρκής θεραπεία μόνο με αντιαιμοπεταλιακά-σε **όλες** τις άλλες περιπτώσεις χρειάζεται ή/και κουμαρινικά

4^η σύσταση

Δευτερογενής πρόληψη



- Η συχνότητα υποτροπών σε διακοπή προφυλακτικής αγωγής είναι 50% και 78% στα 2 και 8 χρόνια αντίστοιχα
- Η συχνότητα υποτροπών σε $INR < 2.0$ είναι 70%
- στη βιβλιογραφία >90% των υποτροπών θρόμβωσης συμβαίνουν σε $INR < 3.0$
- Οι ασθενείς με αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση που έχουν μεν aPL αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια APS, αντιμετωπίζονται σαν aPL αρνητικοί
 - γιατί η συχνότητα υποτροπών είναι ίδια με των aPL αρνητικών
- Ασθενείς με βέβαιο APS που εκδηλώνουν πρώτο φλεβικό θρομβωτικό επεισόδιο, πρέπει να λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή με στόχο $INR 2.0-3.0$



4^η σύσταση

Δευτερογενής πρόληψη



- Ασθενείς με βέβαιο APS και αρτηριακές θρομβώσεις πρέπει να θεραπεύονται με κουμαρινικά και στόχο INR >3.0, ή συνδυασμό αντιαιμοπεταλιακά και κουμαρινικά με INR 2.0-3.0
 - οι θάνατοι από αιμορραγία ήταν λιγότεροι από τους θανάτους λόγω υποτροπιάζουσας θρόμβωσης
 - οι υποτροπές θρόμβωσης είναι συχνότερες σε ασθενείς που το πρώτο επεισόδιο είναι αρτηριακό και είναι συνήθως αρτηριακές
- Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν εξατομικευμένα ο κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς ειδικά αν πρόκειται να θεραπευθεί με INR>3.0 ή συνδυασμούς

5^η σύσταση

Διάρκεια Θεραπείας



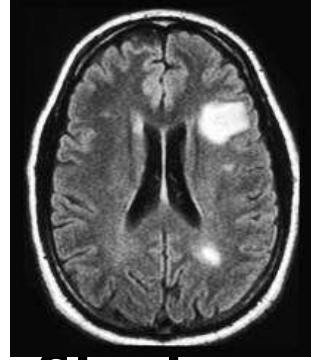
- Σε περιπτώσεις πρώτου φλεβικού επεισοδίου, χαμηλού ρίσκου *aPL profile* και γνωστού αναστρέψιμου εκλυτικού παράγοντα, η αντιπηκτική αγωγή μπορεί ίσως να σταματήσει σε 3-6 μήνες
- αρνητικοποίηση των αντισωμάτων στο 6μηνο και απουσία υπολειμμάτων στο triplex με αρνητικά d-dimers στο 3μηνο, προσδιορίζει τον πληθυσμό χαμηλού ρίσκου για υποτροπιάζουσα φλεβοθρόμβωση
- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις βέβαιου APS με θρόμβωση η αγωγή είναι επ' αόριστον

6^η σύσταση

Ανθεκτικές στη θεραπεία και Δύσκολες περιπτώσεις

- Σε ασθενείς με δυσκολία στην αντιμετώπιση λόγω: ασταθών επιπέδων INR, επεισοδίου ή κινδύνου σοβαρών αιμορραγιών μπορεί να δοθεί θεραπεία με μακροχρόνια LMWH, υδροξυχλωροκίνη ή στατίνες
- LMWH: δε γνωρίζουμε αν η αποτελεσματικότητα είναι ίδια σε αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις και αν πρέπει να συνδυάζεται με αντιαιμοπεταλιακά

Θεραπεία ΚΝΣ



- **Guidelines American Heart Association/American Stroke Association:**
 - Σε περιπτώσεις (non-APS) κρυπτογενούς ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου σχετιζόμενου με aPL ή ακόμη και ισχαιμικού εγκεφαλικού με εύρεση έστω και μία φορά θετικών aPL συνιστάται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή
 - Σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό ή ΠΙΕ που πληρούν τα κριτήρια APS συνιστώνται κουμαρινικά με INR 2.0-3.0 (κατ' άλλους 3.1-4.0)
- Άλλοι συγγραφείς προτείνουν κουμαρινικά ακόμη και στην περίπτωση κρυπτογενών επεισοδίων
- Σε περίπτωση υποτροπών: είτε αύξηση INR, είτε συνδυασμό με ASA 81mg, είτε αλλαγή σε ηπαρίνη

Θεραπεία ΚΝΣ

- **Βλάβες λευκής ουσίας:**

- Δεν υπάρχει ώριμη συσχέτιση απομυελίνωσης με APS
- Δεν υπάρχουν συστάσεις για συγκεκριμένη αγωγή

Προτείνεται από τους experts:

- και aPL χωρίς ισχαιμικό ή εμβολικό εγκεφαλικό: ASA 81mg
- και ενώ υπό αγωγή με ασπιρίνη αναπτύσσουν γνωστικά ελλείματα ή ανάπτυξη νέων βλαβών στην MRI: δοκιμή με κουμαδινικά

- **Στις νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με aPL δεν υπάρχουν συστάσεις**

Καρδιακές εκδηλώσεις



- ASA 81mg/day σε echo απεικόνιση πάχυνσης των βαλβίδων χωρίς συστηματικές εμβολές
- Ηπαρίνη/κουμαρινικά (INR 2.0-3.0) σε echo απεικόνιση εκβλαστήσεων ή εμβολικό επεισόδιο ή ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο
- Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και τα κουμαρινικά δεν ελαττώνουν το μέγεθος των βλαβών στις βαλβίδες, αλλά προλαμβάνουν εμβολικά επεισόδια

Αιματολογικές εκδηλώσεις

- **Θρομβοπενία:**
 - Ήπια θρομβοπενία: δε χρήζει αγωγής
 - Σοβαρότερη: όπως στην ITP (κορτικοειδή, ριτουξιμάμπη, IVIG, κλπ)
 - Αναφορές για χρήση αντιπηκτικής αγωγής, ασπιρίνης, δαναζόλης, χλωροκίνης, δαπσόνης
 - **Οι ασθενείς με θρομβοπενία μπορεί να εξακολουθούν να έχουν υπερπηκτικότητα**
- **TTP/HUS:** Λίγα δεδομένα. Ίσως όπως στον ΣΕΛ (πλασμαφαίρεση)

Καταστροφικό APS-θεραπεία



- Χρήζει θεραπείας άμεσης και επιθετικής
- Αντιβιοτικά
- Συνδυασμοί:
 - **Αντιπηκτικών:** 7-10 μέρες IV ηπαρίνη και μετά κουμαρινικά INR>3.0
 - **Κορτικοειδών:** ώσεις 1gr για 3 μέρες και μετά p.o. 1-2mg/kg
 - αν υπάρχουν σημεία μικροαγγειοπάθειας (θρομβοπενία μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία) **πλασμαφαίρεση** (συνήθως 5) με ή χωρίς **IVIG** 0,4 mg/Kg για 4-5 μέρες
- Ανάρρωση στο 50-80%
- Συντήρηση-κουμαρινικά

Καταστροφικό APS-θεραπεία



- **Κυκλοφωσφαμίδη:** σε ασθενείς με ΣΕΛ και APS
- **Ριτουξιμάμπη:** σε αυτοάνοση βαρειά θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία
- **Προστακυκλίνη:** αγγειοδιασταλτικό, αναστέλλει τη συγκόλληση PLT
- **Ινωδολυτικά:** στρεπτοκινάση, ουροκινάση, tissue plasminogen activator

Καταστροφικό APS-προφύλαξη



- Κάθε λοίμωξη πρέπει έγκαιρα να θεραπεύεται με το κατάλληλο αντιβιοτικό
- Στις χειρουργικές επεμβάσεις, ακόμη και τις μικρότερες, τα κουμαρινικά πρέπει να αντικαθιστώνται από ηπαρίνη/LMWH
- Στη λοχεία οι γυναίκες πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη/LMWH για τουλάχιστον 6 εβδομάδες

Αντιμετώπιση probable APS ή pre-APS



- Πληθυσμός: ασθενείς με aPL και κλινικές εκδηλώσεις που «θυμίζουν» APS, αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια: δικτυωτή πελίωση, χορεία, θρομβοπενία, βαλβιδοπάθεια, εκδηλώσεις μικροαγγειοπαθητικού APS
- Ίσως χρήζουν κάποιου τύπου αντιαιμοπεταλιακής ή άλλης αντιπηκτικής αγωγής

Επιπλοκές Θεραπείας APS

- Θρομβοπενία που επάγεται από ηπαρίνη (HIT):
 - HIT type-I: ήπια, ξεκινά 2 μέρες από την έναρξη αγωγής, δεν έχει κλινικές εκδηλώσεις, μη ανοσολογικής αιτιολογίας-οφείλεται σε απ' ευθείας δράση της ηπαρίνης στην ενεργοποίηση των PLT, αποκαθίσταται παρά τη συνέχιση της αγωγής
 - HIT-type-II: ξεκινά 5-10 μέρες από την έναρξη αγωγής, πτώση $PLT > 50\%$, $PLT > 20.000$, οφείλεται σε σχηματισμό αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνη-PF4, συχνότητα ως 5%, οδηγεί σε θρομβώσεις (κυρίως φλεβο-, ή πνευμονική εμβολή, νέκρωση δέρματος στο σημείο ένεσης)
- Η συχνότητα του HIT είναι μικρότερη σε χρήση LMWH

Επιπλοκές Θεραπείας APS

- Διάγνωση HIT syndrome:
 - Κλινικά
 - Λειτουργικά τεστ: Serotonin release assay (το πιο ευαίσθητο), Heparin-induced platelet aggregation
 - ELISA
 - Pretest probability of HIT (the 4 T's): Thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, Thrombosis or other sequelae, Other causes for thrombocytopenia present
- Θεραπεία:
 - Iepirudin (recombinant hirudin), Fondaparinux, danaparoid/argatroban/bivalirudin
 - δε χρησιμοποιούμε άμεσα κουμαρινικά

Επιπλοκές Θεραπείας APS

- Μείωση οστικής πυκνότητας σε 5-10% λόγω χρόνιας χρήσης ηπαρίνης. 2.2% εμφάνισαν σπονδυλικά κατάγματα σε μία μελέτη. Μικρότερα τα ποσοστά σε χρήση LMWH
- Όχι πάντα πλήρης αποκατάσταση μετά τη διακοπή ηπαρίνης

Επιπλοκές Θεραπείας APS

- **Προβλήματα στην σταθεροποίηση του INR**
 - Ύπαρξη αντισωμάτων προθρομβίνης: οδηγούν σε παράταση του PT (INR) και πριν τη χορήγηση κουμαρινικών. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν αιμορραγία όπως και θρομβώσεις
 - Παραλλαγές στα αντιδραστήρια θρομβοπλαστίνης
 - Τα αντιπηκτικά του λύκου παρεμβαίνουν στην ακριβή εκτίμηση του INR. **Λύσεις:** μέτρηση παράγοντα X ή prothrombin proconvertin test, μέτρηση F1 και/ή F2 επιπέδων fragments προθρομβίνης, αποφυγή αντιδραστηρίων θρομβοπλαστίνης, θεραπεία με LMW ηπαρίνη ή χαμηλές δόσεις κουμαρινικών και ASA, καθορισμός του εξατομικευμένου INR σε σχέση με επίπεδα προθρομβίνης σε 15-25%

Επιπλοκές Θεραπείας APS

- **Αιμορραγία λόγω αντιπηκτικής αγωγής**
 - Σε μελέτη παρακολούθησης για 5 χρόνια (INR 3.5):
4 ασθενείς είχαν σοβαρές αιμορραγίες – κανένα θάνατο
 - Συχνότητα σοβαρών αιμορραγιών και ενδοκράνιας αιμορραγίας 6 και 1.5/p.y. αντίστοιχα
 - Παρά την εντατική αντιπηκτική αγωγή σημειώθηκαν υποτροπιάζοντα θρομβωτικά επεισόδια 9/p.y.
- Σε τυχαίοποιημένη μελέτη δε φαίνεται διαφορά στα ποσοστά σοβαρών αιμορραγιών μεταξύ INR 2.0-3.0 και 3.1-4.0

Αντιμετώπιση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην εγκυμοσύνη



Αντιμετώπιση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην εγκυμοσύνη

- Πρέπει να γίνουν πολλαπλές μετρήσεις επιπέδων όλου του profile aPL πριν τον προγραμματισμό εγκυμοσύνης
- Αρνητικοποίηση των aPL δε μειώνει τον κίνδυνο επιπλοκών
- Ο στόχος της θεραπείας είναι να μειωθούν οι κίνδυνοι της μητέρας για θρομβωτικά επεισόδια, προ-εκλαμψία και του εμβρύου για μειωμένη ανάπτυξη, ανεπάρκεια πλακούντα, αποβολή

Αντιμετώπιση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην εγκυμοσύνη

- Με την κατάλληλη αγωγή >70% των κυήσεων καταλήγουν σε γέννηση εμβρύου που επιβιώνει
- Θα πρέπει να αποθαρρύνονται να προχωρήσουν σε εγκυμοσύνη γυναίκες με πνευμονική υπέρταση (υψηλός κίνδυνος μητρικής θνητότητας)
- Θα πρέπει να αναβάλλεται η κύηση σε γυναίκες με μη ελεγχόμενη υπέρταση και πρόσφατο θρομβωτικό επεισόδιο

ασπιρίνη

- Αντιαιμοπεταλιακή δράση
- Ευόδωση παραγωγής IL-3 από τα λευκοκύτταρα που διεγείρει τη φυσιολογική ανάπτυξη τροφοβλάστης και έκφραση ορμονών, μετριάζει την απόπτωση πλακούντα
- Ελαττώνει τη συχνότητα αποβολών, προωρότητας και προ-εκλαμψίας
- Καμία ΑΕ στο έμβρυο
- Μπορεί να σταματήσει η αγωγή μετά την 36^η εβδομάδα, εκτός αν υπάρχει ιστορικό αρτηριακών θρομβώσεων

Ηπαρίνη

- Ενισχύει την αντιθρομβωτική δράση της αντιθρομβίνης, αυξάνει τα επίπεδα των αναστολέων του παράγοντα Χα και αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων
- Συνδέει και απενεργοποιεί τα aPL
- Στο 1^ο τρίμηνο ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι μέσω ελάττωσης του C3a στοιχείου του συμπληρώματος το οποίο σχετίζεται με τη βλάβη στον πλακούντα από τα aPL
- Εμποδίζει τη δράση του tissue factor στον πλακούντα
- Καλύτερα αποτελέσματα σε συγχορήγηση με ασπιρίνη
- Καμία ΑΕ στο έμβryo-δε περνά τον πλακούντα

γλυκοκορτικοειδή

- Δεν αλλάζουν τα επίπεδα των aPL ούτε την υπερπηκτικότητα
- Ελάττωση δράσης συμπληρώματος στην τροφοβλάστη, και αριθμού NK και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων
- Παλαιότερες μελέτες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα
- Α.Ε. : πρόωρη ρήξη μεμβρανών, διαβήτης κύησης, οστεοπενία, προεκλαμψία, άσηπτη νέκρωση
- Μελέτη 2011 συστήνει χρήση μικρής δόσης πρεδνιζόνης μέχρι 14^η βδομάδα σε ανθεκτικές στη θεραπεία περιπτώσεις (Kamashta, Hunt)

Εγκυμοσύνη σε γυναίκες με aPL και ιστορικό θρόμβωσης

- Εξαιρετικά υψηλός κίνδυνος θρόμβωσης (περισσότερο σε ιστορικό αρτηριακών θρομβώσεων-ειδικά ΑΕΕ) για: υποτροπή θρόμβωσης και επιπλοκές εγκυμοσύνης
- Συνήθως λαμβάνουν ήδη κουμαρινικά και πρέπει να αντικατασταθούν με ηπαρίνη από το θετικό τεστ κύησης.
- Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στη λοχεία 4-6 εβδομάδες ασπιρίνη μαζί με θεραπευτικές δόσεις LMWH ή ηπαρίνης

Εγκυμοσύνη σε γυναίκες με aPL και ιστορικό θρόμβωσης

- Σε περιπτώσεις που στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και παρά την αγωγή με ασπιρίνη και LMWH υποτροπιάσει η θρόμβωση, μπορούν να ξαναρχίσουν κουμαρινικά INR 2.0-2.5 μετά τη 12^η βδομάδα
- Για κάθε παρεμβατική μέθοδο στη διάρκεια εγκυμοσύνης (τοκετός, καισαρική, επισκληρίδια αναισθησία) διακοπή ηπαρίνης 12 ώρες πριν και μετά, και ασπιρίνης 3-7 μέρες πριν

Εγκυμοσύνη σε γυναίκες με aPL και ιστορικό ενδομήτριου θανάτου >10 εβδομάδων κύησης ή προωρότητα λόγω προεκλαμψίας ή ανεπάρκειας πλακούντα

- ASA 81 mg από την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης,

ΚΑΙ

- προφυλακτική ή μέτρια δόση LMWH από την υπερηχογραφική επιβεβαίωση ενδομήτριας κύησης

Εγκυμοσύνη σε γυναίκες με aPL και ιστορικό υποτροπιαζουσών αποβολών <10 εβδομάδων κύησης

- ASA 81 mg από την έναρξη της προσπάθειας σύλληψης **ΚΑΙ** με LMWH σε προφυλακτική δόση ή ηπαρίνη 5000IU δις ημερησίως από την ανίχνευση ενδομήτριας κύησης
- Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζονται από expert opinions ότι η μονοθεραπεία με ασπιρίνη σ' αυτή την κατηγορία ασθενών είναι αρκετή
- Αν υπάρχει μόνο μία αποβολή: καμία αγωγή μόνο παρακολούθηση

Εγκυμοσύνη σε γυναίκα με aPL ή Lupus Anticoagulant χωρίς κλινικές εκδηλώσεις

- Οι γυναίκες αυτές έχουν αυξημένη πιθανότητα φλεβοθρόμβωσης: το american college of chest physicians συστήνει είτε στενή παρακολούθηση, είτε LMWH από την αρχή της εγκυμοσύνης, και οπωσδήποτε LMWH στη λοχεία
- 50% έχει επιτυχή εγκυμοσύνη χωρίς θεραπεία
- Θεραπευτικές επιλογές: ASA ή ASA και LMWH. Εξατομικεύεται η απόφαση

Γυναίκες με aPL χωρίς κλινικές εκδηλώσεις που υποβάλλονται σε IVF



- Δεν υπάρχει συμφωνία στο χειρισμό αυτών των γυναικών πριν την εμφύτευση
- Μετά την επιτυχή εμφύτευση, ακολουθούμε ό,τι στο προηγούμενο slight

Λοχεία σε γυναίκες με aPL

- Σε όλες τις γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό θρόμβωσης δίνουμε αντιπηκτική αγωγή:
 - Σε γυναίκες με ιστορικό θρόμβωσης που χρειάζονται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή προτιμούμε αλλαγή σε κουμαδινικά
 - Στις υπόλοιπες συστήνεται προφυλακτική δόση ηπαρίνης ή LMWH για 4-6 βδομάδες
- Ηπαρίνη και κουμαρινικά είναι ασφαλή στο θηλασμό
- Η χρήση αντισυλληπτικών με οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικών και εμφραγμάτων ειδικά όταν έχουν lupus anticoagulant

Εναλλακτικά σχήματα στην εγκυμοσύνη

- Σε περίπτωση αλλεργίας ή θρομβοπενίας στην ηπαρίνη:
 - **Fondaparinux (Arixtra)**: περνά τον πλακούντα σε μικρό ασφαλές ποσοστό
 - **Lepidurin (Refludan)**: υψηλά εξειδικευμένος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης
 - Κατάλληλα για πρόληψη θρόμβωσης, όχι για πρόληψη αποβολών
 - Κλοπιδρογέλη άγνωστη η ασφάλεια στην εγκυμοσύνη

Επιλογή θεραπείας μετά από αποτυχία των προηγούμενων σχημάτων

- IVIg: 0.4 mg/Kg/day κάθε μήνα στην επόμενη εγκυμοσύνη-προτάθηκε αλλά δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική. Α.Ε.: αποβολή, προωρότητα, προ-εκλαμψία
- **Πλασμαφαίρεση**: όχι αρκετά δεδομένα-ελαττώνεται ο τίτλος των αντισωμάτων. Μπορεί να δοκιμαστεί σε γυναίκες με αποβολές παρά τη θεραπεία και θετικές σε ≥ 2 aPL
- **Υδροξυχλωροκίνη**: βρέθηκε ότι αναστρέφει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων που επάγεται από τα IgG aPL και ελαττώνει τα επίπεδα aPL. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Ασφαλής στην εγκυμοσύνη
- Προσθήκη μικρής δόσης κορτιζόνης (συμπλήρωμα, NKcells)
- IL-3: σε ζώα αυξάνει την ενεργότητα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου και ευθέως διεγείρει την ανάπτυξη τροφοβλάστης και παραγωγή ορμονών

And what lies ahead?



Νέες Θεραπείες



- Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πλην της ασπιρίνης:
- **Συνδυασμός ασπιρίνης και διπυριδαμόλης** έχει δώσει υψηλότερη αποτελεσματικότητα από μονοθεραπεία ασπιρίνης σε ασθενείς με θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- **Συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδρογέλης** έχει δώσει υψηλότερη αποτελεσματικότητα από μονοθεραπεία ασπιρίνης σε ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή
- Τέτοιοι συνδυασμοί μπορούν δοκιμασθούν σε ασθενείς που τα κουμαρινικά δεν είναι ασφαλή ή αποτελεσματικά

Νέες Θεραπείες



- Από του στόματος antifactor Χα (**rivaroxaban-Χarelto, apixaban-Eliquis**) και antifactor ΙΙα (**dabigatran-Pradaxa**):
 - **rivaroxaban, dabigatran** έχουν πάρει ένδειξη για πρωτογενή προφύλαξη μετά από ορθοπεδικά χειρουργεία
 - **dabigatran** ίσως πιο αποτελεσματική και ασφαλής από τα κουμαρινικά σε κοιλιακή μαρμαρυγή υψηλού κινδύνου για θρομβοεμβολικά και θεραπεία οξέων φλεβικών θρομβοεμβολικών
- Αρχές του 2012 αναμένεται να πάρει ένδειξη πρώτα το Χarelto για μακροχρόνια προφύλαξη θρομβοεμβολικής νόσου, και τέλος του 2012 το Pradaxa.
- Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ασθενείς με APS (τώρα οργανώνεται μία μελέτη με rivaroxaban στη Μ. Βρετανία)

Νέες Θεραπείες



- Ριτουξιμάμπη: έχει δοκιμασθεί σε ασθενείς με βαρεία μορφή APS
- Η εμπειρία είναι περιορισμένη σε μεμονωμένα περιστατικά
- >90% απάντηση

Νέες Θεραπείες



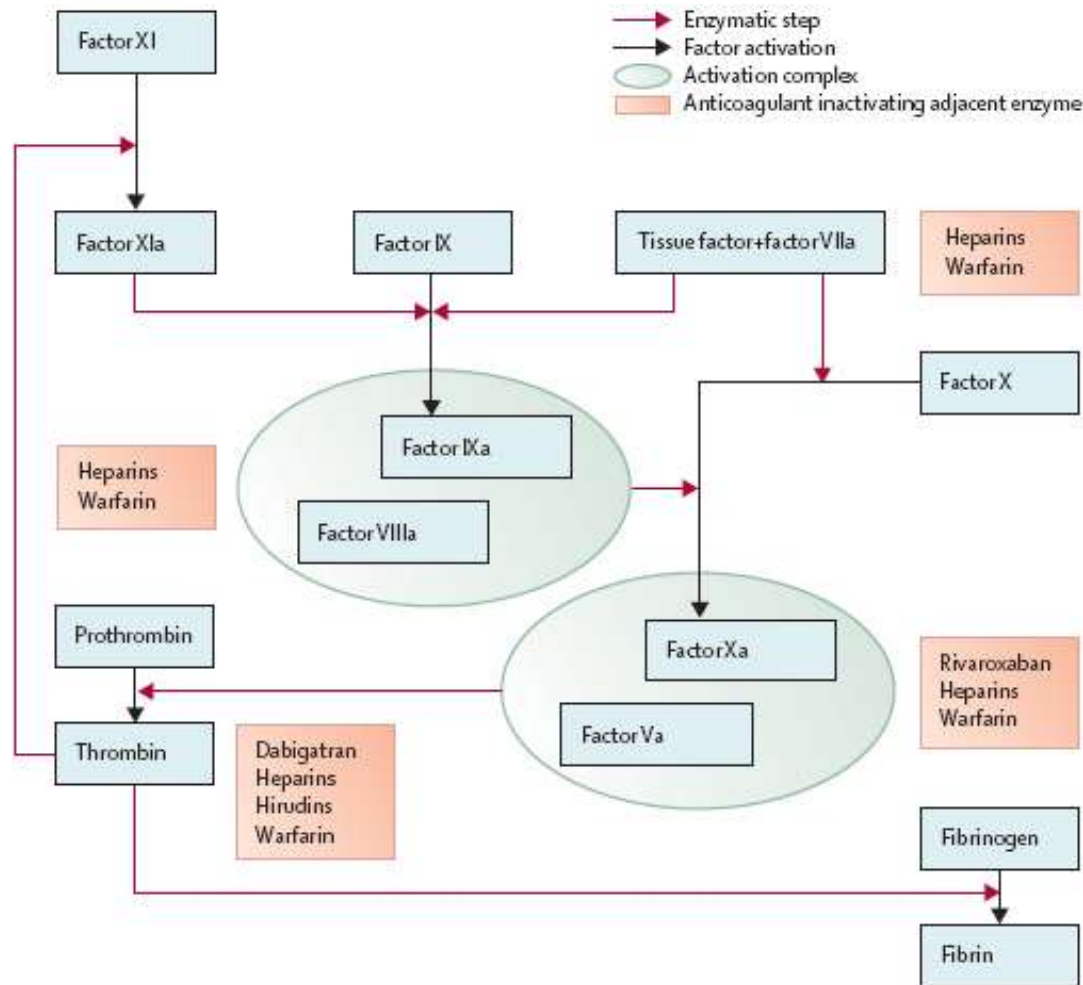
- **Στατίνες:**

- Αναστέλλουν τον NFκB
- Αντιθρομβωτικές ιδιότητες (π.χ. αναστολή από fluvastatin παραγωγής tissue factor που επάγεται από aPLs)
- Αναστολή της προσκόλλησης των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από anti-β2GPI
- Ελάττωση του κινδύνου φλ. θρομβοεμβολικών σε υγιείς με φυσιολογικά λιπίδια που ελάμβαναν rosuvastatin
- **Πιθανώς να γενικευθεί η χρήση των στατινών σε όλους τους APS ασθενείς, ακόμη κι αυτούς με φυσιολογικά λιπίδια**
- Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ή χορήγηση στατινών (πραβαστατίνης) στην προεκλαμψία ελαττώνει την εξέλιξη ή υποστρέφει την πορεία της νόσου. Σήμερα τρέχουν 2-3 μεγάλες μελέτες στις Ηνωμένες πολιτείες με τη χορήγηση πραβαστατίνης σε έγκυες με προεκλαμψία. Από τις 400 περίπου γυναίκες που έχουν μέχρι στιγμής λάβει την πραβαστατίνη, δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από το έμβρυο.

Περισσότερο διάβασμα...

- **Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Ruiz-Irastoza, Cuadrado....Khamashta. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):206-18.**
- **Management of refractory anti-phospholipid syndrome. Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. *Autoimmun Rev* 2011 Sep;10(11):669-73.**
- **Antiphospholipid syndrome. Ruiz-Irastoza G, Growth M, Branch W, Khamashta MA. *Lancet* 2010 Oct 30;376(9751):1498-509**
- **Antiphospholipid (Hughes) syndrome: beyond pregnancy morbidity and thrombosis. Mialdea M, Sangle SR, D’Cruz DP. *J Autoimmune Dis*. 2009 May 19;6:3.**

Σημεία δράσης των φαρμάκων στην πήξη



Πρωτογενής προφύλαξη σε ασθενείς με aPL

Primary thromboprophylaxis

Patients with systemic lupus erythematosus and lupus anticoagulant and/or persistently positive anticardiolipin

Hydroxychloroquine and consider low-dose aspirin

Patients with obstetric antiphospholipid syndrome

Low-dose aspirin or no therapy

Asymptomatic carriers of antiphospholipid antibodies

No therapy or low-dose aspirin

All patients with antiphospholipid antibodies

Strict control of vascular risk factors

High-risk situations (surgery, post partum, long-lasting immobilisation)

Adequate thromboprophylaxis

Συστάσεις για δευτερογενή πρόληψη ασθενών με aPL και θρόμβωση

Secondary prophylaxis

Patients with definite antiphospholipid syndrome and first venous event*

Indefinite anticoagulation to a target INR 2.0-3.0

Patients with definite antiphospholipid syndrome and arterial event*

Indefinite anticoagulation to a target INR 3.0-4.0 or combined antithrombotic treatment

Patients with definite antiphospholipid syndrome and recurrent events despite warfarin with a target intensity of 2.0-3.0

Indefinite anticoagulation to a target INR 3.0-4.0 or alternative therapies such as extended therapeutic dose low-molecular-weight heparin

Patients with venous thromboembolism with single positive or low-titre antiphospholipid antibodies

As per usual recommendations for deep vein thrombosis treatment

Patients with arterial thrombosis with single positive or low-titre antiphospholipid antibodies

As per usual recommendations for arterial thrombosis

INR=international normalised ratio. * Less aggressive or long-lasting antithrombotic treatments might be appropriate in low-risk patients.

Προτεινόμενα σχήματα θεραπείας APS στην εγκυμοσύνη

Antiphospholipid syndrome without previous thrombosis and recurrent early (pre-embryonic or embryonic) miscarriage

Low-dose aspirin alone or together with either unfractionated heparin (5000-7500 IU subcutaneously every 12 h) or LMWH (usual prophylactic doses)

Antiphospholipid syndrome without previous thrombosis and fetal death (more than 10 weeks' gestation) or previous early delivery (<34 weeks gestation) due to severe pre-eclampsia or placental insufficiency

Low-dose aspirin plus:

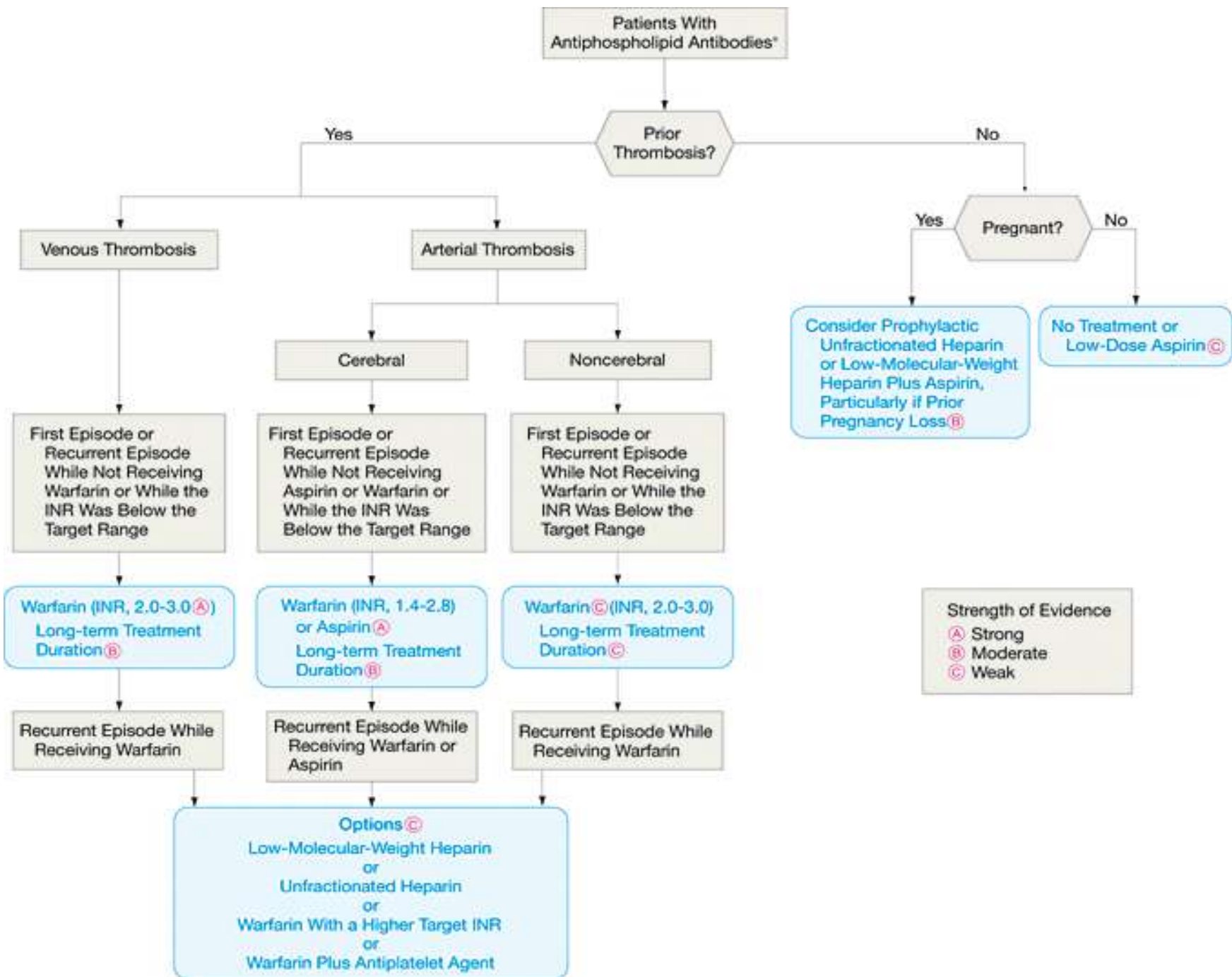
- Unfractionated heparin (7500-10 000 IU subcutaneously every 12 h in the first trimester; 10 000 U subcutaneously every 12 h in the second and third trimesters, or every 8-12 h adjusted to maintain the mid-interval aPTT* 1.5 times the control mean)
- LMWH (usual prophylactic doses)

Antiphospholipid syndrome with thrombosis

Low-dose aspirin plus:

- Unfractionated heparin (subcutaneously every 8-12 h adjusted to maintain the mid-interval aPTT* or heparin concentration (anti-Xa activity)* in the therapeutic range)
- LMWH (usual therapeutic dose—eg, enoxaparin 1 mg/kg subcutaneously, or dalteparin 100 U/kg subcutaneously every 12 h, or enoxaparin 1.5 mg/kg/day subcutaneously, or dalteparin 200 U/kg/day subcutaneously)†

aPTT= activated partial thromboplastin time. LMWH=low-molecular-weight heparin. *Women without a lupus anticoagulant in whom the aPTT is normal can be monitored with the aPTT. Women with lupus anticoagulant should be monitored with antifactor Xa activity. †Need for dose adjustments over the course of pregnancy remains controversial.³¹ Some experts argue that in the absence of better evidence, it is prudent to monitor anti-factor Xa LMWH concentrations 4-6 h after injection with dose adjustment to maintain a therapeutic antifactor Xa concentration (0.6 to 1.0 U/mL if a twice-daily regimen is used; slightly higher if a once-daily regimen is chosen).



Φλεβική θρόμβωση σε APS: εισαγωγή ή αντιμετώπιση στα εξωτερικά ιατρεία?

- 4 κριτήρια:
 - Μαζική εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
 - Πνευμονική εμβολή
 - Υψηλός κίνδυνος αιμορραγίας από την αντιπηκτική θεραπεία
 - Παρουσία συνοδών νοσημάτων ή άλλων παραγόντων που χρήζουν νοσοκομειακής φροντίδας

Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και υποτροπές φλεβοθρόμβωσης

