

Riitta Lassila ja Risto Kaaja

## Tromboottinen ja raskausennustetta heikentävä fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä on autoimmuunisairaus, jossa verenkierrossa esiintyvien fosfolipidivasta-aineiden kliinisinä manifestaatioina ovat laskimo- tai valtimotukokset sekä vaskulaariset tai raskauskomplikaatiot. Fosfolipidivasta-aineita mitataan kolmella testillä, joita ovat plasman kardioliipiini- ja beeta-2-glykoproteiini 1 -vasta-aineet sekä lupusantikoagulantti. Suurin tukosvaara (vuosittain 5 %) on niillä, joilla kaikki kolme fosfolipidivasta-ainetestiä ovat positiiviset (kolmoispositiivisuus). Patofysiologiset mekanismit liittyvät nykytiedon valossa paitsi protromboottisiin myös inflammatorisiin tekijöihin solu- ja komplementtiaktivaation tasolla. Tyypillistä tukoksille on niiden herkkä uusiutuminen, joskus jopa anti-koagulaatiohoidosta huolimatta. Raskauskomplikaatioiden taustalla voivat olla myös suorat vaikutukset kohdun limakalvoon ja istukan muodostumiseen. Tukosten ja raskauskomplikaatioiden hoidossa pieni-molekyylinen hepariini ja varfariini ovat keskiössä, mutta uudet hoitomuodot (suorat antikoagulantit, statiinit, komplementin estäjät) voivat tulevaisuudessa tarjota lisätehoa hankaliin tautimuotoihin.

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (anti-phospholipid antibody syndrome, APS) aiheutuu fosfolipidivasta-aineiden laukaisemasta autoimmuunisairaudesta, jota karakterisoivat laskimo- tai valtimotukokset, vaskulaariset ilmentymät ja naisilla raskauskomplikaatiot (**TAULUKKO 1**) (1,2). Tyypillisimmillään tukokset syntyvät alaraajojen syviin laskimoihin sekä aivovaltimoihin, mutta tukoksia voi kehittyä mihin verisuoneen tahansa. Ääripäässä on katastrofaalinen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (CAPS), jossa hyytymiä syntyy samanaikaisesti paitsi suuriin suoniin myös mikroverenkiertoon ja kehittyy hengen-vaarallinen monielinvaurio (3). Alun perin APS:n diagnoosiin vaadittiin histopatologisenä muutoksena tromboosin osoittamista ilman verisuonen tulehduksen merkkejä (2). Viime vuosina APS:n patogeneettiset mekanismit ovat selvinneet tarkemmin, sillä tulehduksen ja hyytymisen välisiä yhteyksiä tunnetaan aiempaa paremmin eikä esimerkiksi alkuraskauden toistuvien keskenmenojen taustalta välttämättä löydy tukosmekanismia rutiinimääritysten perusteella. Tulehduksen merkityksen ymmärtä-

minen verisuonitukosten synnyssä on auttanut APS:n patogeneesin selvittelyssä (4–6).

**TAULUKKO 1.** Fosfolipidivasta-aineoireyhtymän Sydney 2006 -kriteerit (2).

### Kliiniset: vähintään yksi kriteeri

Dokumentoitu valtimo-, laskimo- tai pienen suonen tukos (muu kuin pinnallinen laskimotukos) missä tahansa elimessä

Yksi tai useampi selittämätön sikiökuolema

- kun vähintään 10 raskausviikkoa on kulunut
- tai kolme selittämätöntä peräkkäistä keskenmenoa ennen 10. raskausviikkoa
- tai vähintään yksi enenaikainen synnytys ennen raskausviikkoa 34 eklampsian, pre-eklampasian tai istukan vajaatoiminnan vuoksi

### Laboratoriokriteerit: vähintään yksi positiivinen löydös kahdessa vähintään 12 viikon välein otetussa näytteessä

Anti-kardioliipiini IgG tai IgM keski-suuri tai suuri tiitteri (> 40 GPL tai MPL<sup>1</sup>, tai yli 99. persentiiliin) tai

Anti-B2GP1-IgG tai -IgM keski-suuri tai suuri tiitteri (yli 99. persentiiliin) tai

Lupusantikoagulantti International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ohjeiden mukaisesti mitattuna

<sup>1</sup> IgG ja IgM-luokan standardoidut vasta-ainetiitterit  
B2GP1 = beeta-2-glykoproteiini 1

APS:stä on viimeksi julkaistu suomalaiskat-  
saus yli 20 vuotta sitten (7). Tarkoituksemme  
on ajankohtaistaa APS:n diagnostiikasta ja  
hoidosta kertynyttä tietoa. Uusien tautimeka-  
nismien paljastuminen on johtamassa yllättä-  
vienkin hoitomuotojen valintaan ja uusien ke-  
hittämiseen.

## Mitä fosfolipidivasta-aineet ovat?

Fosfolipidivasta-aineet kohdistuvat solukalvoi-  
hin ja niissä oleviin proteiiniin. Tilapäisiä,  
fosfolipideihin kohdistuvia IgM-luokan vasta-  
aineita voi esiintyä esimerkiksi infektioiden yh-  
teydessä, mutta pysyväisluonteiset vasta-aineet  
kuuluvat useimmiten IgG4-alaluokkaan. Nyky-  
menetelmillä määritetään beeta-2-glykoprotei-  
niini 1:een (B2GP1) tai kardiolipiiniin koh-  
distuvia pysyviä fosfolipidivasta-aineita. Lisäksi  
lupusantikoagulantititestissä vasta-aineet häi-  
ritsevät koeputkessa hyytymistä, jolloin para-  
doksaalisesti kyse on antikoagulantista in vitro,  
vaikka in vivo -ilmiö on hyytymistä edistävä.  
Pysyvät tai pitkäaikaiset vasta-aineet osoite-  
taan kontrolloimalla vasta-ainetaso 12 viikon  
kuluttua kliinisen tapahtuman jälkeen (1).  
Fosfolipidivasta-aineita esiintyy eräiden auto-  
immuunisairauksien (erityisesti lupus erythe-  
matus disseminatus, SLE) yhteydessä, jolloin  
puhutaan sekundaarisesta APS:stä. SLE:ssä  
jopa 30–40 %:lla potilaista on fosfolipidivasta-  
aineita (2). Myös syöpien, infektioiden ja lää-  
keaineiden (esimerkiksi fenytoiini, interferoni)  
käytön yhteydessä voi ilmentyä fosfolipidivas-  
ta-aineita, mutta itsenäisenä ilmiönä voimak-  
kaat fosfolipidivasta-aineet vaikuttavat erityisen  
patologisilta; primaarinen APS (50 % APS:stä)  
onkin yksi tromboogeenisimmista tiloista (5),  
jossa tukoksia saattaa ilmentyä sekä valtimoi-  
hin että laskimoihin ja ne uusiutuvat herkästi.

## Fosfolipidivasta-aineoireyhtymän kehittyminen

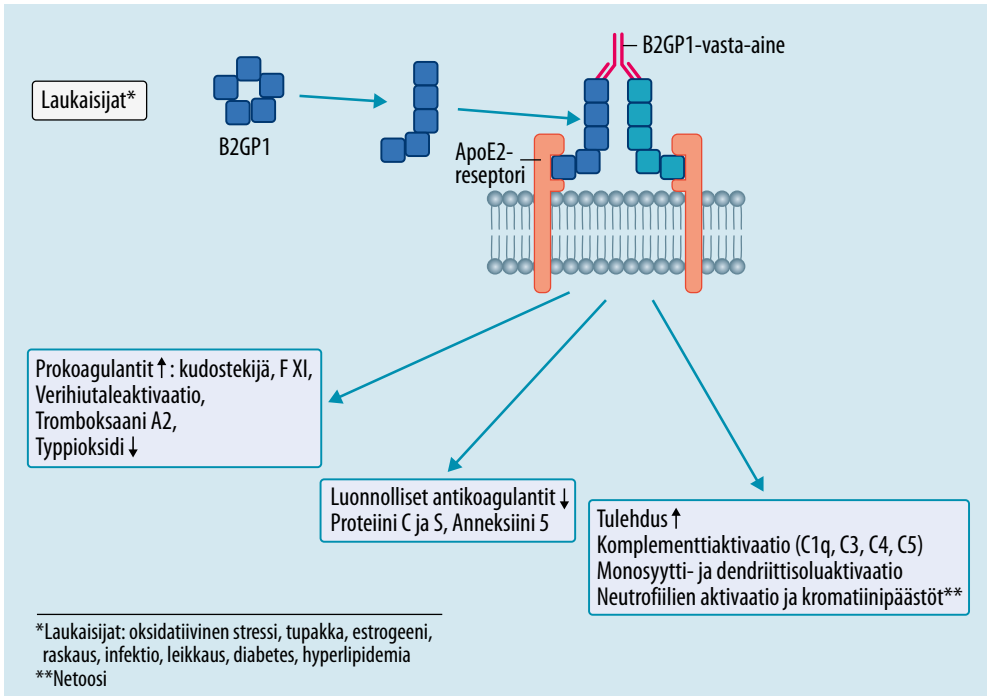
Suuri osa APS:n kliinisistä manifestaatioista  
selittyy tukosmekanismeilla. Normaalina endo-  
teelia peittää heparaanisulfaattikerros, joka ak-  
tivoi antitrombiiniä ja hepariinikofaktori II:ta,  
ja endoteeli säätelee siten hyytymistä tärkeällä

tavalla. Endoteelin luonnollinen suojafunktio  
heikkenee fosfolipidivasta-aineiden muuttaessa  
solukalvon hyytymistä edistäväksi. Inflamma-  
torisen interleukiini 6:n stimuloimana fibrino-  
geenin synteesi lisääntyy, mutta fibrinolyysi  
heikkenee, jolloin D-dimeerin pitoisuus voi  
olla yllättävän pieni tai jopa normaali tromboo-  
sista huolimatta.

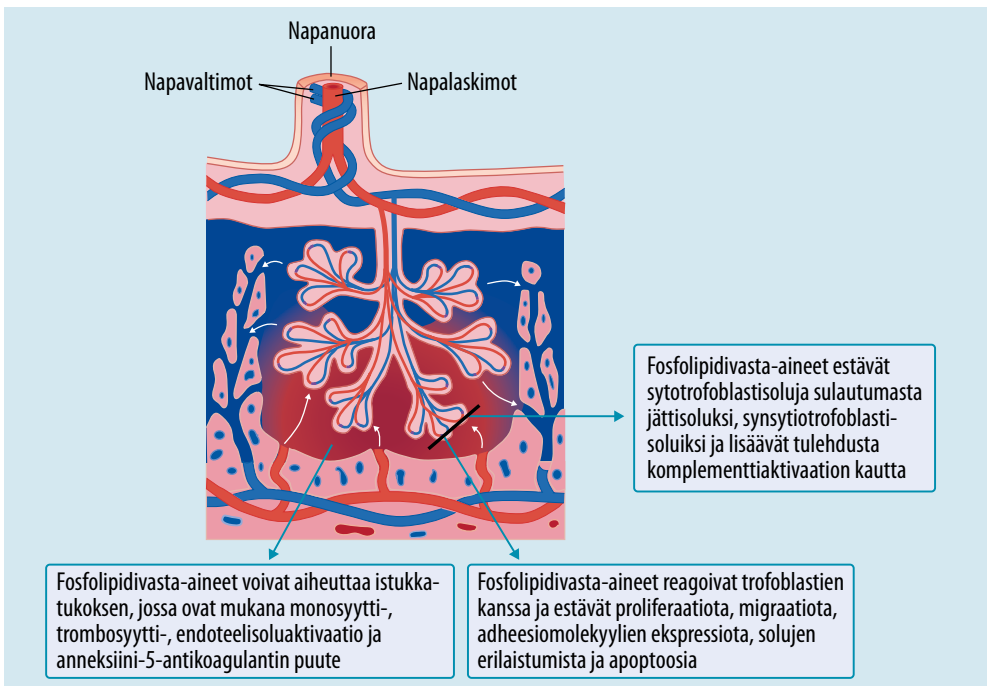
B2GP1 on osoittautunut apolipoproteiini  
H:ksi, jolla on tärkeitä trombositin- ja hyyty-  
misaktivaatiota sääteleviä toimintoja. B2GP1-  
vasta-aineet neutraloivat näitä tärkeitä ominai-  
suuksia. Vasta-aineet dimerisoivat solureseptoreita ja aiheuttavat solusignaaloinnin, joka johtaa endoteelisolujen, monosyyttien ja leukosyyttien aktivaatioon, ja kontrolloimattomaan trombiinin muodostukseen ja tromboosiin (KUVA 1) (8). APS:ään voi liittyä muitakin tukosriskiä lisääviä vaaratekijöitä ja mekanismeja, esimerkiksi komplementtijärjestelmän ja trombositinien aktivaatio, joka johtaa kulutuksen myötä trombositopeniaan (9). Vasta-aineiden epitoppeja voivat olla myös suonien ja trofoblastien seinämän antikoagulaatiiviset aneksiinit (erityisesti aneksiini V), protrombiini ja plasminogeeni, jonka seurauksena fibrinolyysi heikkenee (10).

APS:n obstetriset komplikaatiot kuten tois-  
tuvat keskenmenot ja varhainen pre-eklampsia  
voivat selittyä edellä mainituilla tukosmekani-  
smeilla. Yleisen tukostaipumuksen lisäksi  
fosfolipidivasta-aineet voivat häiritä istukan  
luonnollisen antikoagulanttiproteiinin anek-  
siini V:n antamaa suojaa trofoblastien pinnalla.  
Istukan verisuonitus kehittyy kuitenkin vasta  
ensimmäisen raskauskolmanneksen lopulla  
(raskausviikot 8–10), joten varhaisille ennen  
kymmenettä raskausviikkoa tapahtuville kes-  
kenmenoille on etsitty muita syitä. APS:ssä  
fosfolipidivasta-aineet vaikuttavatkin haitalli-  
sesti endometriumiin ja trofoblastisoluksoon  
(KUVA 2) (11–13). Fosfolipidivasta-aineet  
muun muassa estävät sytotrofoblastisolujen  
sulautumasta jättisoluksi, synsytiotrofoblasti-  
soluiksi ja tulehdus voimistuu komplementti-  
aktivaation kautta (14).

APS:n vaarallisuuden taustalla lienevät siten  
trombiinigeneraatioon osallistuvat monet eri  
mekanismit kuten tulehdus ja komplementti-



**KUVA 1.** Fosfolipidivasta-aineiden patogeneettiset mekanismit laskimo- ja valtimotukosten synnyssä verihutaleen tai muuntuneen endoteelin pinnalla. Esimerkkinä beeta-2-glykoproteiini 1 (B2GP1) -vasta-aine. B2GP1 sisältää viisi domainia ja "lepotilassa" se on verenkierrossa sirkulaarisessa muodossa eli sekä vasta-ainetta sitova domaini 1 että reseptoriinsitoutumiskohta ovat piilossa. Oksidatiivisen stressin yhteydessä B2GP1 aktivoituu, avautuu ja tarttuu domaini 5:llä endoteelin pinnalla olevaan ApoE2-reseptoriin. B2GP1 kahdentuu ja vasta-aine tarttuu domain 1:een molemmissa B2GP1-molekyyleissä. Solunsisäisen signaloinnin seurauksena prokoagulantit lisääntyvät, luonnollinen antikoagulaatio heikkenee ja tulehdus lisääntyy.



**KUVA 2.** Fosfolipidivasta-aineiden vaikutukset istukkaan.

## Ydinasiat

- ▶ Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä on hankinnainen trombofili, joka aiheuttaa tukostaipumusta sekä laskimoissa että valtimoissa ja lisää raskauskomplikaatioiden riskiä.
- ▶ Fosfolipidivasta-aineet vaikuttavat monella solutason mekanismilla tukosten syntyyn.
- ▶ Raskauskomplikaatioiden taustalla voivat olla istukatukoksien lisäksi suorat vaikutukset kohdun limakalvoon ja istukan kehitykseen.
- ▶ Fosfolipidivasta-aineet ovat selkeimmin tukosten uusiutumisiin assosioitua tromboositaipumus, joten antikoagulaatiohoito jää yleensä pysyväksi.
- ▶ Suorien antikoagulanttien tehosta ja turvallisuudesta on vielä niukalti tietoa, joten varfariini ja hepariini ovat hoidossa ensisijaisia.

aktivaatio eivätkä ainoastaan klassiset hyytymistekijöiden aktivaatio sekä luonnollisen antikoagulaation ja fibrinolyysin heikkeneminen.

## Laboratoriodiagnostiikka

APS:n diagnostiset kriteerit on esitetty **TAULUKOSSA 1**. Vasta-aineet ilmenevät nykyisissä rutiinilaboratoriokokeissa kolmella eri tavalla: lupusantikoagulanttina, kardioliipiinivasta-aineena tai B2GP1-vasta-aineena, joka kohdistuu apolipoproteiini H:hon (**TAULUKKO 1**) (2). Fosfolipidivasta-ainetestiä toistettavasti (12 viikon kuluttua) positiivinen tulos vahvistaa APS:n diagnoosin (2). Voimakkaan tromboosin yhteydessä fosfolipidivasta-aineita voi tarttua hyytymään, jolloin pitoisuus plasmassa pienenee, joten määrittäminen on syytä toistaa akuutin vaiheen jälkeen (**TAULUKKO 1**) (2).

Lupusantikoagulantti on koeputki-ilmiö, jossa APTT-aika pitenee, sillä vasta-aine häiritsee kontaktiaktivaatiopohjaista hyytymismäärittämistä. Eri laboratoriodien käyttämät reagenssit ja

mittaustavat vaihtelevat, eivätkä tulokset ole vertailukelpoisia. Laboratorioiden välisen vaihtelun ohella antifosfolipidivasta-ainetestauksessa on syytä huomioida myös hoidon vaikutus laboratoriomäärityksiin. Hepariniin ja suorat antikoagulantit voivat johtaa vääriin positiiviseen tulokseen lupusantikoagulanttitestissä, mutta negatiivinen tulos on luotettava. Varfariini vaikuttaa vaihtelevasti lupusantikoagulanttitesteihin. Tulos on luotettavampi, jos käytetään 1:1 sekoiteplasmaa, jossa puolet on potilaan plasmaa ja puolet terveän henkilön plasmaa, ja tehdään varmistustesti.

ELISalla tehtävät B2GP1- ja kardioliipiinivasta-ainetestit eivät ole herkkiä antikoagulanttilääkitykselle (14).

## Fosfolipidivasta-aineiden yleisyys ja kliininen merkitys

**Laskimo- ja valtimotukospotilaat.** Noin 1–5 %:lla väestöstä on veressä fosfolipidivasta-aineita, mutta vain pienelle osalle kehittyy APS. APS:n ilmaantuvuus on 5/100 000 uutta tapausta vuodessa ja esiintyvyys noin kymmenkertainen (15). Syvän laskimotukoksen, sydäninfarktin tai aivohalvauksen sairastaneista 10–15 %:lla on APS (**TAULUKOT 2 ja 3**) (8,16).

Suurimman tukosriskin potilailla todetaan usein poikkeava tulos kaikissa fosfolipidivasta-aineosatuksissa eli niin sanottu kolmoispositiivisuus, jolloin tukosoireet ja niiden kliiniset seuraukset ovat kaikkein vaikeimpia. Vuosittainen tukosvaara nousee jopa 5 %:iin, ja tukoksen uusiutumista 44 %:iin kymmenen vuoden seurannan aikana, jopa antikoagulaatiohoidosta huolimatta (8,17,18).

Tapaus-verrokkitutkimuksessa alle 70-vuotiailla henkilöillä, joilla oli ensimmäinen laskimotukos, lupusantikoagulantti todettiin 3 %:lla, kun verrokkiväestössä vastaava luku jäi alle 1 %:iin (19). APS:n erilaiset kliiniset ilmenymät yleistyvät huomattavasti, kun fosfolipidivasta-aineet esiintyvät yhdessä muiden tukosriskitekijöiden, kuten diabeteksen, infektioiden, syöpien ja raskauden kanssa. Fosfolipidivasta-aineet ovat myös selkeimmin tukosten uusiutumiselle altistava trombofili, joten antikoagulaatiohoito jää näillä potilailla yleensä pysyväksi.

**Obstetriset potilaat.** Raskauskomplikaatioita sairastaneista 6 %:lla on osoitettu fosfolipidivasta-aineita veressään (**TAULUKKO 2**) (8,16). Tyypillinen komplikaatio on toisenkolmannen raskauskolmanneksen keskenmeno tai varhainen vaikea pre-eklampsia. Selkein yhteys tukosten ja obstetristen komplikaatioiden (yli 12. raskausviikolla) ja yksittäisten fosfolipidivasta-aineiden välillä on lupusantikoagulantilla ja B2GP1-vasta-aineilla, mutta heikoin kardioliipinivasta-aineilla (8). Fosfolipidivasta-aineita voidaan todeta myös toistuvien keskenmenojen yhteydessä 10 %:lla raskaana olleista naisista (**TAULUKOT 1 ja 2**) (2,8).

## Mikä tekee fosfolipidivasta-aineoireyhtymästä tavallista vaarallisemman trombofilian?

APS:ssä esiintyy vaikeita, hoidolle huonosti reagoivia laskimo- tai valtimotukoksia (**TAULUKOT 1 ja 2**) (2). Yleensä samalla potilaalla esiintyy harvoin sekä laskimoiden että valtimoiden tukoksia. Tämä on kuitenkin tyypillistä APS:ssä tai syöpien yhteydessä (15).

Pahimmillaan APS voi edetä katastrofaaliseksi (CAPS), jolloin mikrotromboosiin ja monielinvaurioon voi liittyä myös suuria yleistyneitä hyyytymiä sekä laskimoissa että valtimoissa, mikä viittaa säätelyjärjestelmien kuten endoteelitoiminnan ja luonnollisten antikoagulanttien pettämiseen ja komplementtijärjestelmän aktivaatioon (3).

## Tukosten hoito

**Tukosriskitekijät.** APS:n hoidossa on tärkeää tunnistaa yleiset tukosalttiutta lisäävät riskitekijät ja pitää ne kurissa. Näitä ovat esimerkiksi ylipaino, tupakointi, hyperlipidemia, diabetes, hammas- ja muut infektiot. Perussairaudet, kuten hypertensio, tulehdukselliset suolistosairaudet ja maksan rasvoittuminen lisäävät tukosalttiutta. Rasvamaksa tuottaa ylimäärin hyyytymistekijöitä ja voi johtaa kiihtyneeseen trombiinin ja fibriniin muodostukseen ja entisestään lisätä tukosvaaraa (20). Perussairauksien ja riskitekijöiden hyvä hoito vähentää merkittävästi APS:n trombogeenisuutta.

**TAULUKKO 2.** Fosfolipidivasta-aineiden suhteellinen esiintyvyys väestössä, laskimo- ja valtimotukoksissa ja raskauskomplikaatioissa (8).

Väestö	1–5 %
Aivoinfarkti	13 %
Sydäninfarkti	11 %
Syvä laskimotukos	9,5 %
Raskauskomplikaatiot	15 %
Katastrofaalinen APS	1 % kaikista APS:sta

**TAULUKKO 3.** Sairauksia tai tiloja, joiden yhteydessä on todettu fosfolipidivasta-aineita, mutta jotka eivät täytä APS:n kriteerejä (8).

Trombosytopenia, neutropenia, autoimmuunihemolyytinen anemia  
 Libman–Saccin (verrukoosinen) endokardiitti  
 Livedo reticularis  
 Multi-infarktidentia  
 Guillain–Barrén oireyhtymä  
 Transversaalinen myeliitti  
 Psykoosi ja muut neuropsykiatriset oireet  
 Pulmonaalihypertensio  
 Syöpä

**Laskimotukokset.** APS:n hoito on toistaiseksi perustunut tukosten hoitoon ja ehkäisyyn antikoagulaatiohoidon avulla (21), mutta patogeneettisten mekanismien kirjon selvittäessä myös mahdolliset muut hoitovaihtoehdot lisääntyvät (8) (**TAULUKKO 4**). APS:ssä antikoagulaatiota suositellaan pysyväksi, ellei ilmaannu verenvuotokomplikaatioita (22). Verenvuotojen esiintyvyydestä APS:ssä ei ole tietoa, mutta kokemuksemme mukaan ne ovat harvinaisia, kun vuodon tavanomaiset riskitekijät on huomioitu.

APS-potilaiden antikoagulaatioon käytetään nykyisin joko pienimolekyylisiä hepariinia tai varfariinia. Pienimolekyylisten hepariinien etuna ovat niiden tulehdusta ehkäisevät ominaisuudet. Varfariinia käytettäessä K-vitamiinista riippuvaisten proteiini C:n ja S:n pitoisuudet voivat olla pieniä, ja niitä kuluu myös hyyytymistaipumuksen säätelyyn. APS:n yhteydessä voi esiintyä aktivoitu proteiini C:n (aPC) resistenssiä (23), mikä voi entisestään heikentää varfariinin tehoa. Varfariinihoidon ongelma voi

**TAULUKKO 4.** Antikoagulaatiohoito ja tukosprofylaksia.

Laskimotukokset
Aluksi pienimolekyylinen hepariini vähintään viisi vuorokautta
Jatkoon joko pienimolekyylinen hepariini tai varfariini pitkäkestoisesti tai pysyvästi
Valtimotukokset
Tarvittaessa trombolyyttinen hoito
Jatkoon pienimolekyylinen hepariini ja ASA tai klopidogreeli
Myöhemmin varfariini (INR-tavoite 2–3)
Obstetriset komplikaatiot (profylaksia)
Heti alkuraskaudessa pienimolekyylinen hepariini ja ASA, joita jatketaan vähintään kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen.
Katastrofaalinen APS
Antitromboottinen hoito, glukokortikoidit, plasmafereesi, suonensisäinen gammaglobuliini, ekulitsumabi
Hankalat uusiutuvat kliiniset manifestaatiot tavanomaisesta hoidosta huolimatta
Munuaissiirto ja APS: Sirolimuusi
Uusiutuvat laskimotukokset tai obstetriset komplikaatiot: suonensisäinen gammaglobuliini
APS SLE-potilailla: Hydroksiklorokiini
Alustavaa näyttöä
Statiinit: erityisesti valtimotukoksissa, mahdollisesti vähentävät laskimotukoksia
B-solu-antagonistit: belimumabi, rituksimabi
Kudostekijän estäjät
Proteiini-disulfidi-isomeraasin (PDI) estäjä
Trombosyyttiaggregaatiota hillitsevät lääkkeet: absiksi-mabi
Antioksidantit: Asetyylikysteiniini, C-vitamiini
Rivaroksabaani

olla myös fosfolipidivasta-aineiden aiheuttama instabiiliisuus INR-mittauksiin, erityisesti vieritestilaitteella mitattaessa. Suomessa laboratorioissa on käytössä tromboplastiiniajan/INR:n mittauksissa Owrenin menetelmä, joka ei ole herkkä hyytymistekijä V:lle ja fosfolipidivasta-aineiden aiheuttama interferenssi on vähäisempää.

**Antikoagulaatiohoidon kesto ja intensiteetti.** APS-potilaan laskimotukoksen alkuvaiheen hoito noudattaa yleisiä periaatteita. Pienimolekyylinen hepariini hoitoannoksin on edelleen ensihoito (24), ja raskaana olevilla ainoa mahdollinen hoito postpartaalivaiheeseen saakka. Muilla alkuvaiheen (5–7 vuorokaut-

ta) jälkeen voidaan siirtyä varfariinihoitoon, joka on yleensä pysyvä. Määräaikaista hoitoa (6–12 kuukautta) puoltavat tilapäisten syiden (leikkaus, parantunut syöpä) merkittävä osuus tukoksen synnyssä. Potilailla, jotka ovat sairastaneet tukoksen ilman altistavaa tekijää tai joilla uusiutumiseriski arvioidaan suureksi (esimerkiksi kolmoispositiivisuus tai muita tukosriskitekijöitä), suosittelemme pysyvää antikoagulaatiohoitoa jo ensimmäisen tukoksen jälkeen. Toistuvan laskimotukoksen jälkeen pysyvä antikoagulaatiohoito on luonnollisesti aiheellinen. Pysyvän antikoagulaation merkitys osoitettiin hyvin satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa kuuden kuukauden antikoagulaatiohoidon jälkeen niillä potilailla, joilla kardioliipiinivasta-aine oli positiivinen, esiintyi merkittävästi useammin relapseja erityisesti kuuden kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta (25). Immunosuppressiivinen hoito (glukokortikoidit, atsatiopriini) ei puolestaan näytä estävän tukosten uusiutumista (5).

Vaikka ASA estää valtimotukoksia, näyttöä laskimotukosten estosta APS:ssä ei ole. Näin ollen tukoksille altistavissa tilanteissa profylaksi pienimolekyylisellä hepariinilla on aina tarpeen.

Onko antikoagulaatiohoidon intensiteetillä merkitystä? Varfariinihoidon tehostaminen siten, että INR-taso oli 3–4, verrattuna normaaliin hoitotasoon (INR 2–3) ei vähentänyt tukosten uusiutumiseriskiä APS-potilailla kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (26,27), joten aiheen mukainen INR-tavoitetaso pätee myös APS:ssä.

**Suorista antikoagulanteista** on ehtinyt kertyä kokemusta APS:n hoidossa. Englantilaisessa tutkimuksessa rivaroksabaani osoittautui varfariinin veroiseksi uusintatukosten ehkäisyssä (27). Kyseessä oli satunnaistettu tutkimus, jossa varfariiniryhmän INR-tavoitetaso oli 2,5 ja rivaroksabaaniannos 20 mg x 1. Vaikka hyytymistutkimusten tuloksissa oli ryhmien välillä eroa (muun muassa trombiinin muodostus väheni rivaroksabaaniryhmässä), kummassakaan hoitoryhmässä ei kehittynyt yhtään laskimotukosta 210 hoitopäivän aikana. Mielenkiintoinen havainto oli, että rivaroksabaani vähentää komplementtiaktivaatiota ja saattaa rauhoittaa



tulehdusta (5,27). Toistaiseksi rajallisen näytön vuoksi suoria antikoagulantteja ei kuitenkaan voi yleisesti suositella APS:n hoitoon (22).

**Valtimotukospotilaan hoito** noudattaa yleisiä hoitosuosituksia (22,26). Valtimotukoksen akuuttihoiton (trombolyysi, pienimolekyylinen hepariini) jälkeen aloitetaan varfariini ja ASA tai klopidogreeli ja minimoidaan lisäriskitekijät. Vaikka kontrolloituja tutkimuksia on vähän, varfariinihoitoa (INR 2–3) suositellaan yksin tai yhdessä ASAn kanssa, jos potilaalla on aivoinfarkti vailla muita riskitekijöitä kuin APS (22). Suuri glukokortikoidiannos (40–60 mg prednisonia/vrk) on aiheellinen ainoastaan, jos kliininen taudinkuva sopii SLE:hen liittyvään vaskuliittiin.

**Obstetriset komplikaatiot.** Koska vain osa potilaista, joilla on todettu fosfolipidivasta-aineita, saa raskauskomplikaation, primaari-preventiota ei käytetä yleisesti. Nykysuositus obstetrisessä APS:ssä on ASA 100 mg x 1 ja profylaksi- tai korotettu profylaksiannos pienimolekyylisiä hepariinia heti raskauden alusta alkaen niille, joilla on APS ja aiempi raskauskomplikaatio. Noin 20 %:lla tämän hoidon ei kuitenkaan ole todettu estävän obstetrisia komplikaatioita (5). Pienimolekyylinen hepariini vähentää parhaiten keskenmenovaaraa ja mahdollisesti muita istukkakomplikaatioita silloin, kun taustalla on vaskulaarinen tromboosi. Ongelmana ovat alkuraskauden yksittäiset keskenmenot, joissa taustalla on tavallisimmin muita, esimerkiksi kromosomi- tai kohtuano-malioihin liittyviä syitä. Pienimolekyylinen hepariini pitäisikin ilmeisesti alkuraskauden keskenmenojen jälkeen aloittaa jo ennen hedelmöittyneen munasolun kiinnittymistä, sillä hepariini voi estää fosfolipidivasta-aineiden aiheuttamaa komplementtiaktivaatiota (8) ja parantaa angiogeneesia normalisoimalla VEGF:n ilmentymisen (13). Pienimolekyylisen hepariinin varhaisesta aloittamisesta obstetrisessä APS:ssä ei ole toistaiseksi kuitenkaan kliinisiä tutkimuksia.

Statiinien ja hydroksiklorokiniinin käytöstä on saatu APS:ään liittyvien raskauskomplikaatioiden hoidossa lupaavia tuloksia, mutta kontrolloitujen hyvätasoisten tutkimusten puuttessa käypää hoitoa ne eivät vielä ole (28–31).

**Katastrofaalisen APS:n** voi laukaista infektio, trauma tai leikkaus. Tärkeintä on aloittaa varhain tehokas antikoagulaatiohoito hepariini-infusiolla tai pienimolekyylisellä hepariinilla, hoitaa laukaiseva tekijä ja tarvittaessa lisätä lääkitykseen glukokortikoidi, suonsisäinen gammaglobuliini tai plasmafereesi. Myös komplementtijärjestelmän C5-inhibiittori eculitsumabista on osoitettu olevan apua vaikeahoitoisissa tapauksissa (8).

## Lopuksi

Fosfolipidivasta-aineiden merkitys kliinisen tukostaipumuksen aiheuttajana on kiistaton. Kuitenkin niiden tarkempi patogeneettinen karakterisointi ja uusien epitoppien löytäminen olisi tärkeää vaikean tukostaipumuksen ja raskauspatologian ymmärtämiseksi ja tehokkaammaksi hoitamiseksi. Jatkossa erityisesti hyytymisen ja komplementtijärjestelmän vuorovaikutuksen tutkimuksen odotetaan tuovan esiin uutta tietoa. Haasteena on uusien lähestymistapojen kehittäminen, koska patologisten ilmiöiden paikantuminen suoni- ja solupinnoille vaikeuttaa diagnostiikkaa, joka toistaiseksi kohdentuu pelkästään plasman tutkimiseen. Siten proteomiikan ja solubiologisten kontrolloitujen metodien tarve korostuu tulevaisuudessa. Pääasiassa hepariineihin perustuva nykyhoito rauhoittaa paitsi hyytymistä ja tulehdusta myös komplementtijärjestelmää, joten hepariinien terapeuttiset vaikutukset ovat laajakirjoisia, mutta hoito täytyy aloittaa ajoissa parhaan hyödyn saavuttamiseksi. ■

**RIITTA LASSILA, hyytymissairauksien professori, osastonylilääkäri**

Hyks, hyytymishäiriöyksikkö

**RISTO KAAJA, sisätautiopin professori**

Turun yliopiston kliininen laitos, sisätautioppi  
Tyksin medisiininen toimialue, endokrinologia

### SIDONNAISUUDET

**Riitta Lassila:** Asiantuntijapalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Leo Pharma, Pfizer, Sanofi), luontopalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Leo Pharma, Pfizer), koulutus- ja kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Boehringer Ingelheim, Leo Pharma, Pfizer)

**Risto Kaaja:** Asiantuntijapalkkio (Bayer, Leo Pharma), luontopalkkio (Bayer, Boehringer Ingelheim, Leo Pharma, Pfizer), koulutus- ja kongressikuluja yrityksen tuella (Leo Pharma)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Ruiz-Irastorza G, Growther M, Branch W, ym. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498.
2. Miyakis S, Lockshin M.D, Atsumi T, ym. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
3. Rodriguez-Pinto I, Moitinho M, Santacreu I, ym. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS registry. *Autoimmun Rev* 2016;15:1120–4.
4. Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutical implications. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:159124.
5. Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: an update for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:458–66.
6. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, ym. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:303–12.
7. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R. Fosfolipidivasta-aineet, tromboosi ja keskenmenot. *Duodecim* 1996;112:179.
8. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:1033–44.
9. Peerschke EL, Yin W, Ghebrehwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol Immunol* 2010;47:2170–5.
10. Vikerfors A, Svenungsson E, Ågren A, ym. Studies of fibrin formation and fibrinolytic function in patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2014;133:936–44.
11. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, ym. Update on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:332–7.
12. Chen L, Quan S, Ou XH, Kong L. Decreased endometrial vascularity in patients with antiphospholipid antibodies-associated recurrent miscarriage during midluteal phase. *Fertil Steril* 2012;98:1495–502.
13. D'ippolito S, Marana R, Di Nicuolo F, ym. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on antiphospholipid antibodies (aPL) – mediated inhibition of endometrial angiogenesis. *PLoS One* 2012;7. DOI: 10.1371/journal.pone.0029660.
14. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody syndrome and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:260–5.
15. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151(Suppl1):S43–7.
16. Andreoli I, Chighizola CB, Bananzo A, ym. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1869–73.
17. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, ym. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237–42.
18. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, ym. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus* 2014;23:1468–76.
19. De Groot PG, Lutters B, Derksen RH, ym. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1993–7.
20. Potze W, Siddiqui MS, Sanyal AJ. Vascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:488–93.
21. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, ym. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1133–8.
22. Chaturvedi S, Mc Crae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017;31:406–17.
23. Arachchillage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, ym. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2014;12:1801–9.
24. Laskimotukos ja keuhkoembolia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2016 [päivitetty 16.12.2016]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
25. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulant Study Group. *Am J Med* 1998;104:332–8.
26. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, ym. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional anti-thrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848–53.
27. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, ym. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e426–36.
28. Costantine MM. Pravastatin to prevent obstetrical complications in women with antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2016;126:2792–4.
29. Lassila R, Jula A, Pitkanieni J, ym. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005862.
30. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, ym. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgement. *Thromb Haemost* 2016;115:285–90.
31. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, ym. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016;126:2933–40.

**SUMMARY**

**Antiphospholipid syndrome: a prothrombotic disorder affecting also pregnancy outcome**

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease that can affect both venous and arterial circulation. Beside venous (lower limb) and arterial thrombi (often cerebral), also pregnancy complications (pregnancy losses and early pre-eclampsia) can be present. Beside at least one clinical manifestation, at least one of the three antiphospholipid antibody test results (lupus anticoagulant, anti-B2 glycoprotein 1 and anticardiolipin IgG or IgM antibody test) must be positive at least on two occasions at 12 weeks apart. There is a high rate of recurrent thrombosis in APS, especially in the triple positive cases (patients with all three tests positive) with an annual risk for thrombosis of 5%. Recent insights into the pathogenesis of APS have indicated new potential therapeutic interventions, including anti-inflammatory and immunomodulatory therapies. Low-molecular weight heparins and aspirin still confine the basic therapies in the obstetric APS. Evidence to recommend the routine use of direct oral anticoagulants (DOAC) in thrombotic APS is limited to one randomized study with rivaroxaban. Anyhow, the safety and efficacy of the DOACs and novel anti-inflammatory and immune-modulatory drugs for refractory APS remain to be proven.