

Statusartikel

Antifosfolipidantistoffer og antifosfolipidsyndrom

Rasmus Søgaard Hansen¹, Julie Brogaard Larsen^{2, 3}, Pernille Just Vinholt^{1, 4}, Anne Voss^{4, 5} & Anders Abildgaard^{2, 6}

1) Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital, 2) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 3) Blodprøver og Biokemi, Regionshospitalet Horsens, 4) Klinisk Institut, Syddansk Universitet 5) Reumatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V11230715. doi: 10.61409/V11230715

HOVEDBUDSKABER

- Antifosfolipidsyndrom (APS) medfører øget risiko for bl.a. tromboembolisk sygdom samt graviditetskomplikationer.
- APS-klassifikationskriterier kræver mindst én relevant klinisk manifestation og påvisning af antifosfolipidantistof inden for ± 3 år.
- Diagnostik og behandling af APS er en specialistopgave.

Personer med antifosfolipidantistoffer (aPL), dvs. autoantistoffer der interagerer med fosfolipidbindende plasmaproteiner, har øget risiko for bl.a. arteriel trombose (ATE), venøs tromboembolisk sygdom (VTE) og graviditetskomplikationer, f.eks. habituel tidlig spontan abort og intrauterin fosterdød. Når en af disse opstår hos personer med aPL, kan der være tale om antifosfolipidsyndrom (APS) [1, 2]. Diagnosen APS stilles på baggrund af kliniske og biokemiske manifestationer, når andre årsager til de kliniske manifestationer er udelukket. Klassifikationskriterierne for APS fra 2006 er opdateret i 2023 i et samarbejde mellem det amerikanske og det europæiske reumatologiske selskab (ACR og EULAR) [3, 4]. I de nye klassifikationskriterier indgår der seks kliniske domæner, hvilket er en væsentlig ændring fra 2006-kriterierne, hvor kun to kliniske kriterier indgik (trombose og graviditetskomplikationer) [3, 4]. Trods denne opdatering er der stadig flere udfordringer ved APS, især diagnostik og valg af antitrombotisk behandling.

Antifosfolipidsyndrom

Tilstedeværelse af aPL kan forekomme forbigående og tilfældigt hos ellers raske personer, hvorfor diagnosen APS ifølge klassifikationskriterierne kræver tilstedeværelse af både persisterende biokemiske fund og specifikke kliniske manifestationer (Tabel 1) [3]. Man bør få mistanke om APS hos patienter med mindst et dokumenteret klinisk fund inden for et af de seks domæner, forudsat at man har udelukket andre mere sandsynlige årsager til det kliniske fund, ledsaget af aPL påvist inden for ± 3 år af et klinisk kriterie [3]. De seks kliniske domæner er: 1) VTE, 2) ATE, 3) mikrovaskulær sygdom, 4) graviditetskomplikationer i form af gentagne tidlige graviditetstab, fosterdød, svær præeklamsi eller placentainsufficiens, 5) fortykkelse eller vegetationer på hjerteklapper og 6) uforklaret trombocytopeni [3]. Både de kliniske og biokemiske domæner vægtes forskelligt, for nærmere detaljer se [3].

TABEL 1 Domæner i klassifikationskriterierne for antifosfolipidsyndrom, som kræver mindst en relevant klinisk manifestation samt påvisning af lupusantikoagulans, antikardiolipin eller anti- β_2 -glykoprotein-I inden for ± 3 år. Yderligere detaljer for de otte domæner kan ses i [3]. Højrisikoprofil for hhv. venøs tromboembolisme og arteriel trombose er ligeledes uddybet i [3]. Højrisikoprofil for venøs tromboembolisme indebærer tilstedeværelse af ≥ 1 stærk risikofaktor (aktiv cancer, immobilisering, forudgående større traume eller kirurgi) eller ≥ 2 svage risikofaktorer (aktiv systematisk inflammatorisk sygdom, akut svær infektion, centralt venekateter, mindre kirurgi, hormonbehandling, in vitro-fertilisationsbehandling, langvarig rejse, overvægt, graviditet) for venøs tromboembolisme. Højrisikoprofil for arteriel trombose indebærer tilstedeværelse af ≥ 1 stærk risikofaktor (svær arteriel hypertension, svær hyperlipidæmi, diabetes med organpåvirkning, kronisk nedsat nyrefunktion) eller ≥ 3 svage risikofaktorer (arteriel hypertension, moderat hyperlipidæmi, diabetes, aktiv ryger, overvægt) for kardiovaskulær sygdom.

Domæne	Beskrivelse
<i>Kliniske domæner</i>	Et klinisk kriterie skal ikke tælles med, hvis der er en ligeværdig eller mere sandsynlighed årsag til det kliniske kriterie end antifosfolipidsyndrom
Makrovaskulær VTE	VTE med eller uden højrisikoprofil
Makrovaskulær ATE	ATE med eller uden højrisikoprofil
Mikrovaskulært	Livedo racemosa Livedoid vaskulopati Akut/kronisk aPL-nefropati Pulmonal blødning Myokardiesygdom Binyreblødning eller -mikrotrombose
Obstetrisk	≥ 3 konsekutive graviditetstab før uge 10 og/eller tidlig føtal død: 10 uger 5 dage – 15 uger 6 dage Føtal død: 16 uger 0 dage – 33 uger 6 dage, uden præeklampsi med svære features eller placentainsufficiens med svære features Præeklampsi med svære features før uge 34 og/eller placentainsufficiens med svære features før uge 34 med/uden føtal død
Hjerteklap	Fortykket eller vegetation
Hæmatologi	Trombocytopeni: $20-130 \times 10^9$ trombocytter/l
<i>Laboratoriedomæner</i>	
LA	Positiv LA
aCL og a β_2 GPI	Moderat eller høj positiv aCL-IgM og/eller a β_2 GPI-IgM Moderat eller høj positiv aCL-IgG og/eller a β_2 GPI-IgG

a β_2 GPI = anti- β_2 -glykoprotein-I; aCL = antikardiolipin; aPL = antifosfolipidantistof; ATE = arteriel trombose; LA = lupusantikoagulans; VTE = venøs tromboembolisme.

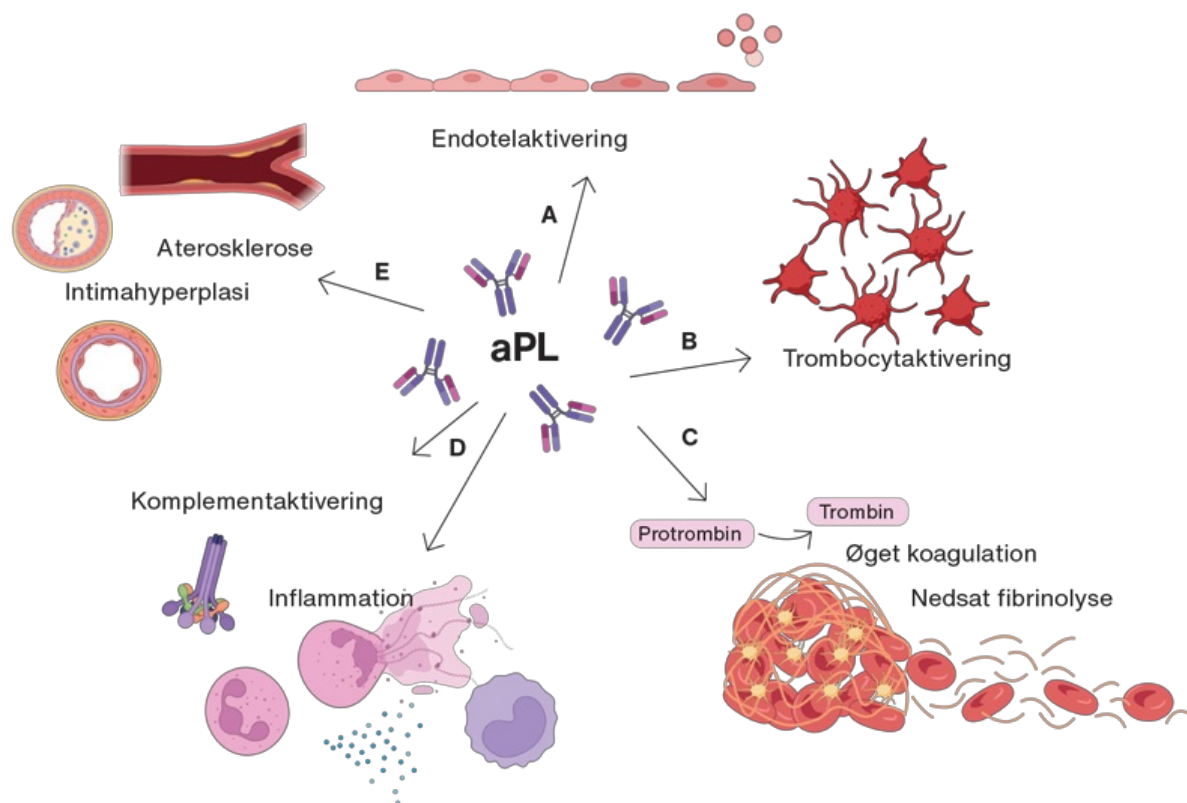
Antifosfolipidantistoffer

Fosfolipider i cellemembraner spiller en vigtig rolle i forskellige fysiologiske processer, bl.a. koagulationskaskaden. aPL betegner en heterogen gruppe af autoantistoffer, der interagerer med plasmaproteiner, hovedsageligt β_2 -glykoprotein-1 (a β_2 GPI), men også protrombin, plasminogen, antitrombin, protein S, protein C med flere. Antistofferne kan binde sig til og aktivere forskellige cellyper i karbanen, herunder endotelceller, trombocytter og monocytter (Figur 1) samt aktivere komplementsystemet og koagulationssystemet og hæmme fibrinolysen [5]. Samlet set giver dette et proinflammatorisk og protrombotisk

miljø i karret, der øger risikoen for tromboembolisk sygdom i både arterier, vener og små kar. Desuden kan aPL forårsage kronisk endotel dysfunktion og vaskulopati samt placentamedierede graviditetskomplikationer.

FIGUR 1 Patofysiologiske mekanismer ved antifosfolipidsyndrom [5]. A) Antifosfolipid-antistoffer (aPL) aktiverer endotelceller, hvilket leder til ekspresion af vævsfaktor og adhæsionsmolekyler på endotelets overflade samt frigivelse af mikropartikler til cirkulationen. B) aPL forårsager øget trombocytaktivering og C) øget koagulationsaktivering via hæmning af de naturlige antikoagulerende proteiner protein C og antitrombin samt hæmning af nedbrydning af det dannede fibrinkoagel, hvilket tilsammen fører til øget trombedannelse. D) Aktivering af komplementsystemet samt direkte interaktion med leukocytter medfører frigivelse af proinflammatoriske cytokiner, øget ekspresion af vævsfaktor på monocytter og dannelse af neutrophil extracellular traps, hvilket aktiverer trombocytter og koagulation. E) Endelig kan aPL medføre kronisk vaskulopati i de små og mellemstore kar med intimahyperplasi samt aterosklerose.

Figuren er lavet i BioRender.com.



Epidemiologi – og hvem bør udredes?

Incidensen af APS er ca. 2 pr. 100.000 personer pr. år, og prævalensen er omkring 50 pr. 100.000 personer [6]. APS regnes for en erhvervet tilstand og manifesterer sig hyppigst som primær APS, dvs. at en anden bagvedliggende autoimmun sygdom ikke påvises. Sekundær APS forekommer hyppigst hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE), da ca. 30% af patienter med SLE udvikler APS [7]. Gennemsnitsalderen på diagnostidspunktet er 34 år, og tilstanden er hyppigere hos kvinder end mænd [8, 9]. De hyppigste manifestationer er VTE (32%), trombocytopeni (22%), livedo reticularis (20%) og apopleksi (13%) [9].

Diagnostikken af APS er ofte forsinket, og jævnligt misdiagnosticeres især mikrotrombotiske manifestationer som SLE eller kardiovaskulær sygdom [10]. APS bør særligt have i mente hos patienter under 50 år med tromboemboli uden oplagte risikofaktorer, hos kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer og hos patienter med autoimmun sygdom. Udredning og behandling af APS er en specialiseret funktion, som varetages i samarbejde mellem flere specialer. Ved mistanke om APS bør patienten henvises til et trombofiliudredningscenter.

Biokemisk udredning

Ved mistanke om APS måles cirkulerende lupusantikoagulans (LA), IgM + IgG kardiolipin (aCL) og IgM + IgG a β ₂GPI Andre aPL er beskrevet, men er ikke inkluderet i klassifikationskriterierne pga. manglende viden om deres kliniske og prognostiske betydning [3, 4]. Hvis der påvises abnormt niveau af aCL, a β ₂GPI eller LA, skal analysen gentages mindst 12 uger efter første måling for at vurdere, om antistoffet er persisterende til stede.

Lupusantikoagulans

LA er ikke et veldefineret autoantistof, men er en betegnelse for en forlængelse af koagulationstiden i særligt fosfolipidfølsomme koagulationsanalyser, som 1) kan normaliseres ved tilsætning af overskud af fosfolipid, og som 2) ikke skyldes f.eks. mangel på koagulationsfaktorer eller pågående antikoagulerende (AK)-behandling. Påvisning af LA er derfor laboratorieteknisk udfordrende, og udredningen bør bl.a. omfatte to forskellige metoder med LA-følsomme reagenser, hvoraf den ene metode anbefales at være dilute Russell's viper venom time, for at opnå tilstrækkelig sensitivitet [11]. LA anses for at være positiv, når den kvantitativt overstiger 99-percentilen for raske personer og svares derfor typisk dikotomt (påvist/ikke påvist).

Kardiolipinantistoffer og β ₂-glykoprotein-1-antistoffer

Typisk indeles aCL og a β ₂GPI semikvantitativt i svag, moderat og kraftig tilstedeværelse afhængigt af den målte titer, men kun moderat eller kraftig tilstedeværelse tolkes som en positiv prøve [3]. Grænsen mellem svag, moderat og kraftig tilstedeværelse kan variere betydeligt ift. den anvendte analysemetode, da analyserne er dårligt standardiserede. Derfor bør den semikvantitative inddeling af titeren altid ske efter gældende vejledning fra det udførende laboratorium.

Diagnostiske faldgruber

AK-behandling er en hyppig årsag til problemer ved tolkning af LA, idet både K-vitaminantagonister (VKA), direkte orale antikoagulantia (DOAK), heparin mv. kan påvirke LA og give både falsk positivt og falsk negativt resultat [3]. For at undgå påvirkning af LA skal VKA optimalt set pauseres, indtil INR er normaliseret før prøvetagning. For at beskytte mod trombose kan pausering ske under dække af lavmolekylært heparin, der har en kort halveringstid, og hvor dosering kan koordineres i forhold til prøvetagning. DOAK kræver 2-3 døgn pause, før de er elimineret (ved normal nyrefunktion). Analysering og tolkning af LA under pågående AK-behandling kan i nogle tilfælde foretages, hvis man vurderer, at pausering ikke er hensigtsmæssig, men bør ske efter vejledning fra det udførende laboratorium. Desuden bør pausering af AK-behandling kun foretages, hvis det vurderes forsvarligt for den enkelte patient.

Akutfasereaktion

Alle aPL kan være falsk positive som led i akutfaserespons, og særligt LA påvirkes ved nylig trombose (op til 3 mdr.), akutfasereaktion eller graviditet, hvor LA både kan blive falsk positiv og falsk negativ [3]. Biokemisk udredning for aPL skal derfor foretages i rolig fase.

Mangelfuld standardisering

Forskelle mellem analysemetoder og laboratorier gør, at aPL skal tolkes i henhold til lokale cut-off-grænser. Optimalt skal blodprøver for aPL tages og analyseres det samme sted i hele udredningsforløbet.

Tromboembolisk sygdom ved antifosfolipidsyndrom

Studier med bloddonorer indikerer, at op til 8% af ellers raske personer er positive for mindst ét aPL [12]. Personer med aPL har en øget risiko for tromboemboli, der i princippet kan opstå i ethvert blodkar i kroppen, men dyb venetrombose i benet og iskæmisk stroke er de hyppigst forekommende tromboser [13]. Derudover har kvinder med obstetrisk APS formentlig også øget risiko for at udvikle tromboemboli [13]. I et paneuropæisk studie med 1.000 patienter med APS fandt man, at over en femårig periode udviklede 2,4% iskæmisk stroke, 2,1% dyb venetrombose og 2,1% lungeemboli [14]. Behandling af tromboser er vigtig, da der er en stor risiko for retrombose på op til 29% om året blandt ubehandlede personer [15]. Tromboserisikoen afhænger af aPL-type, og risikoen for trombotisk APS stiger med stigende titer [16]. Ligeledes er påvisning af mere end ét aPL hyppigere forbundet med tromboemboli end påvisning af et enkelt aPL. Den såkaldte tripelpositivitet (LA + aCL + a β_2 GP1) medfører formentlig den højeste tromboserisiko [17, 18]. LA skiller sig ud som den enkeltstående aPL, der er stærkest associeret med trombose.

Graviditetskomplikationer ved antifosfolipidsyndrom

aPL kan påvises hos ca. 3% af gravide generelt, og omkring 10% af graviditeter hos kvinder med påvist aPL uden forudgående manifesteret APS kompliceres af trombose, graviditetstab eller andre komplikationer [19-21]. Derimod har kvinder diagnosticeret med obstetrisk APS markant øget risiko for graviditetstab eller andre komplikationer i næste graviditet. I et studie med kvinder med primær APS (n = 750, 16% med tidligere trombose) endte kun 54% af graviditeterne med et levendefødt barn, til trods for at tromboseprofylakse blev påbegyndt i første trimester [22]. Nyere studier angiver, at op til 27% af graviditeterne hos kvinder med APS ender i tidligt graviditetstab, og op til 23% af de resterende gravide oplever komplikationer i deres graviditet, hvilket er højere end for den generelle befolkning [23, 24]. Påvisning af mere end ét antistof, særligt tripelpositivitet, er den stærkeste markør for graviditetstab.

Behandling

Primær tromboseprofylakse

Evidensen for primær tromboseprofylakse til personer med aPL uden kliniske manifestationer er sparsom, og valget herom bør ske på individuelt niveau under hensynstagen til øvrige risikofaktorer. Primær tromboseprofylakse med koagulationshæmmende midler bør dog overvejes i risikosituationer.

Acetylsalicylsyre (ASA) og/eller lavmolekylært heparin anbefales til gravide med kendt graviditetsrelateret APS [25]. Effekten af behandlingen på graviditetsudfald er dog generelt dårligt belyst. Håndtering af gravide med APS er en specialisopgave.

Sekundær tromboseprofylakse

Som udgangspunkt anbefales det, at patienter, som er diagnosticeret med trombotisk APS, og som har uprovokeret VTE eller ATE uden betydende forekomst af traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer, behandles med VKA med INR-mål på 2-3 [26]. Vedvarende behandling er indiceret pga. den høje risiko for tromboserecidiv, og trods sufficient tid i terapeutisk interval kan recidiv af trombose forekomme, i hvilket tilfælde man kan overveje at tillægge ASA.

Patienter med APS bør som hovedregel ikke behandles med DOAK, da flere studier indikerer højere risiko for tromboserecidiv ved brug af DOAK end med VKA, særligt for ATE [26-28]. Patienter med trombotisk APS behandlet med DOAK har en højere risiko for ATE end patienter behandlet med VKA (10,3% vs. 1,3%), mens risikoen for betydende blødning er ens (4,3% vs. 4,2%) [29]. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) anbefaler, at højrisikopatienter (dvs. en eller flere af flg. risikofaktorer: triple aPL-positivitet, ATE, småkarstrombose, organinvolvering, hjerteklapsygdom eller recidiverende trombose) bør behandles med VKA [27]. For ikke-højrisikopatienter er evidensen mere sparsom, men det sikreste valg er stadig behandling med VKA [26, 27].

Konklusion

Udredning, diagnosticering og behandling af APS er en specialisopgave, som kræver samarbejde mellem flere specialer. Ved mistanke om APS bør patienten henvises til trombofiliudredningscenter. VKA er fortsat førstevalgsbehandling ved trombotisk APS.

Korrespondance Rasmus Søgaard Hansen. E-mail: rasmus.sogaard.hansen@rsyd.dk

Antaget 27. marts 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. maj 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V11230715.

doi 10.61409/V11230715

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome

Individuals with antiphospholipid syndrome (APS) have antibodies directed against phospholipid-binding proteins (aPL). The condition is most associated with an increased risk of thromboembolism and obstetric complications. The 2023 classification criteria for APS include six clinical domains (venous thromboembolism, arterial thrombosis, microvascular events, obstetric events, cardiac valve, thrombocytopenia) and two laboratory domains (lupus anticoagulant, and anti-cardiolipin or anti- β 2-glycoprotein-I antibodies). Diagnosis and treatment of APS are specialist tasks and are summarised in this review.

REFERENCER

1. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6399):1088-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.287.6399.1088>
2. Hughes GR. The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet*. 1993;342(8867):341-344. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91477-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91477-4)
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258-1270. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224609>
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538->

[7836.2006.01753.x](#)

5. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):347-62. <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00916-w>
6. Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1545-1552. <https://doi.org/10.1002/art.40901>
7. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun.* 2000;15(2):145-151. <https://doi.org/10.1006/jaut.2000.0409>
8. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ.* 2010;340:c2541. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2541>
9. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-1027. <https://doi.org/10.1002/art.10187>
10. Ruffatti A, Tonello M, Calligaro A et al. Prevalence and adverse consequences of delayed diagnosis and misdiagnosis in thrombotic antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol.* 2023;42(11):3007-3019. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06699-1>
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the lupus Anticoagulant; Approved Guideline. CLSI document H60-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
12. McIntyre JA, Wagenknecht DR, Waxman DW. Frequency and specificities of antiphospholipid antibodies (aPL) in volunteer blood donors. *Immunobiology.* 2003;207(1):59-63. <https://doi.org/10.1078/0171-2985-00210>
13. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18005. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.103>
14. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1428-1432. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.093179>
15. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1487-1495. <https://doi.org/10.1002/art.23109>
16. Vandeveld A, Chayoua W, de Laat B et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and antibeta2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2022;20(2):508-524. <https://doi.org/10.1111/jth.15585>
17. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):237-242. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>
18. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;101(5):1827-1832. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0441>
19. Mustonen P, Lehtonen KV, Javela K, Puurunen M. Persistent antiphospholipid antibody (aPL) in asymptomatic carriers as a risk factor for future thrombotic events: a nationwide prospective study. *Lupus.* 2014;23(14):1468-1476. <https://doi.org/10.1177/0961203314545410>
20. Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L et al. Triple antiphospholipid (aPL) antibodies positivity is associated with pregnancy complications in apl carriers: a multicenter study on 62 pregnancies. *Front Immunol.* 2019;10:1948. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01948>
21. Villani M, Colaizzo D, Martinelli P et al. Antiphospholipid antibodies in a general obstetric population: clinical impact on pregnancy outcome and relationship with the M2 haplotype in the annexin A5 (ANXA5) Gene. *Hamostaseologie.* 2019;39(2):203-207. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673414>
22. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1-525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>
23. Erton ZB, Sevim E, de Jesus GR et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository ('Registry'). *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000633. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000633>

24. Latino JO, Udry S, Aranda F Met al. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. *Lupus*. 2017;26(9):983-988. <https://doi.org/10.1177/0961203317692432>
25. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Graviditetsrelateret trombose. Retningslinje 2023. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, 2023.
26. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>
27. Zuily S, Cohen H, Isenberg D et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2126-2137. <https://doi.org/10.1111/jth.14935>
28. Dansk Cardiologisk Selskabs Trombokardiologiarbejdsgruppe. Behandlingsvejledning 14, Antikoagulationsbehandling. Dansk Cardiologisk Selskab, 2023.
29. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):16-30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.008>