

# Immunbetinget trombofili

Overlæge Niels H.H. Heegaard & læge Henning Loch

Statens Serum Institut, Autoimmunafdelingen

## Resume

Ved immunbetingede trombofiltilstande finder man ofte antistoffer rettet mod forskellige fosfolipider og fosfolipidbindende proteiner. Antistoffer mod cardiolipin og  $\beta_2$ -glykoprotein I har vist sig at være vigtige diagnostiske markører for autoimmun trombosetendens. Disse autoantistoffer findes ret ofte hos patienter med systemisk lupus erythematosus, men også hos individer uden tilgrundliggende reumatisk sygdom og giver øget risiko for tromboembolisk sygdom, intrauterin fosterdød og gentagne spontanaborter. Påvisning af antikardiolipinantistoffer, antistoffer mod  $\beta_2$ -glykoprotein I eller forlænget aktiveret partiel tromboplastintid aPTT (som udtryk for lupus antikoagulans) hos en patient med recidiverende tromboser bør lede til overvejelse om langvarig eller evt. livslang antikoagulansbehandling. Spontanaborter og andre obstetriske komplikationer kan ofte forebygges med LMW-heparin samt lavdosis acetylsalicylsyre. I oversigten skitseres et diagnostisk udredningsprogram for autoimmun trombosetendens samt supplerende funktionelle og genetiske test for hyperkoagulabilitet.

Patienter med trombosetendens (trombofili) udredes og behandles på flere forskellige niveauer i sundhedsvæsenet og udgør både behandlingsmæssigt og diagnostisk en kompliceret gruppe. Behandlingsmæssigt er udfordringen at dosere antikoagulantika således, at såvel tromboembolier som blødning undgås, også ved graviditet, oral antikonception og kirurgi.

Diagnostisk er trombofiludredning kompliceret af, at indikationen for overhovedet at foretage en udredning efter et enkelt tromboseilfælde ikke er entydigt afklaret, og af at både genetiske, funktionelle og immunologiske undersøgelsesmetoder kan være nødvendige (Figur 1). De trombosefremmende genetiske eller immunologiske defekter i koagulationssystemet kan findes alene eller sammen, men deres hyppighed og fænotype er meget forskellig. De vigtigste trombofile genetiske faktorer er mutationer i faktor V (hyppigst faktor V Leiden-mutationen, der leder til aktiveret protein C-resistens), mutationer i antitrombin, i protein C og i protein S samt mutation i protrombingenet [1].

Tilfælde med koagulationsinterfererende antistoffer (Figur 2) – immunbetingede trombofiler – er den anden vigtige gruppe af trombofilpræciperende tilstande, og den nuværende status inden for deres udredning skal kort gennemgås her.

## Antistoffer ved antifosfolipidsyndrom

Immunbetinget trombofili er betegnelsen for tromboseten-

dens, hvor der kan påvises cirkulerende antistoffer rettet mod proteiner, der indgår i koagulationssystemet. Den mest kendte af disse tilstande er antifosfolipidsyndromet (APS), hvor antifosfolipidantistoffer i serum optræder sammen med trombofili, dvs. en klinisk tilstand præget af recidiverende tromboembolier. I Figur 3 er de præliminære APS-diagnosekriterier opsummeret [2]. Som anført skal mindst et af to kliniske kriterier samt mindst et af to laboratoriekriterier være opfyldt for at stille APS-diagnosen.

Det har vist sig, at de antifosfolipidantistoffer, der er involveret i de fleste tilfælde af APS faktisk ikke er rettet mod cardiolipin, men mod det fosfolipidbindende protein  $\beta_2$ -glykoprotein I ( $\beta_2$ gpI) [3, 4]. Antistofferne er rettet enten imod proteinet alene eller mod proteinet i kompleks med fosfolipider.  $\beta_2$ gpI er et fosfolipidbindende plasmaprotein med en ikke nærmere defineret rolle i den del af koagulationsprocessen, der udspiller sig på fosfolipidoverflader, dvs. den sidste fælles del af koagulationsvejen fra og med aktivering af faktor IX til IXa.  $\beta_2$ gpI har affinitet for specifikke fosfolipider (fosfatidylserin), der er eksponerede på overfladen af celler, der undergår programmeret celledød (apoptose) [5]. De fosfolipidbindende proteiner bygger bro mellem cardiolipin, der er et fosfolipid, og antistoffer i fastfase-immunassays (ELISA), og man har derfor fejlagtigt troet, at antistofferne ved APS var rettet direkte imod cardiolipin. Antistoffer mod fosfolipider alene, altså uden  $\beta_2$ gpI som kofaktor, optræder i forbindelse med infektioner (f.eks. syfilis og borreliose), men er ikke relateret til trombofiltilstande.

### 1. række-test

- Antikardiolipin og anti- $\beta_2$ gpI-antistoffer
- Lupus antikoagulans funktionelle undersøgelser (inkl. aPTT)
- Funktionel undersøgelse for APC-resistens eller genetisk analyse for Faktor V Leiden-mutationen
- Genetisk analyse for protrombin-genmutation

### 2. række-test

- Funktionel undersøgelse for Antitrombin
- Funktionel undersøgelse for protein C og protein S

### 3. række-test

- Fibrinogenniveau
- Trombintid
- Reptilasetid
- Faktor VIII-niveau

### 4. række-test

- Plasmaniveauer af: heparin kofaktor II, plasminogenaktivator, vævsplasminogen aktivator (TPA), trombomodulin, trombin-aktivérbar fibrinolyseinhæbitor, plasminogen, faktor V, VII, IX, X og XI
- Analyse for C677T-mutationen i MTHFR-genet
- Analyse for polymorfismer i plasminogenaktivatorinhæbitor (PAI)

Figur 1. Laboratoriemæssig udredning af genetiske og immunologiske årsager til forøget tromboiserisiko (baseret på [1]).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Lupus antikoagulans**

De koagulationsinterfererende antistoffer, der optræder ved immunbetinget trombofili, cirkulerer i blodet og måles enten ved hjælp af kvantitative immunassays eller ved hjælp af koagulationsfunktionsundersøgelser. Antistoffer, der forlænger blødningstiden i fosfolipidafhængige koagulationsassays, men som er relateret til trombofili og ikke til blødning *in vivo*, benævnes med et hævdundet, men dårligt udtryk for lupus antikoagulans. Analyser for lupus antikoagulans udføres i koagulationslaboratorier og omfatter flere trin. Ofte indledes med en aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) eller en anden fosfolipidafhængig koagulationstest, som ved immunbetinget trombofili typisk er forlænget, og som ikke normaliseres ved tilsætning af normalt plasma, men derimod ved tilsætning af koncentreret fosfolipid. Flere (mindst to forskellige) konfirmatoriske koagulationsfunktionstests anbefales udført, da f.eks. en normal aPTT godt kan ses ved visse typer af lupus antikoagulans [6]. Lupus antikoagulans-antistoffer omfatter de fleste, men ikke nødvendigvis alle de antistoffer, der

detekteres ved antikardiolipin ELISA. Omvendt kan nogle af de antistoffer, der påvises i ELISA, mangle lupus antikoagulans-aktivitet [7].

**Diagnostisk brugbarhed af serologiske trombofilmarkører**

En tommelfingerregel er, at lupus antikoagulans-antistoffer er mere specifikke, mens antikardiolipinantistoffer er mere sensitive for APS [7, 8]. Specificiteten af antikardiolipinantistoffer for diagnosen trombofili forøges, hvis de er af IgG-klasse og forekommer i høje koncentrationer [2]. På nuværende tidspunkt bør både koagulationstest og immunkemiske test benyttes. På trods af, at der i APS-definitionen (Figur 2) endnu ikke er omtalt anti- $\beta_2$ gPI-antistoffer, anbefales det at analysere både for antistoffer mod cardiolipin og mod  $\beta_2$ gPI [2]. Der er i flere undersøgelser påvist en klar relation mellem tilstedeværelsen af anti- $\beta_2$ gPI-antistoffer og de trombofile manifestationer af APS [9-11]. Igangværende undersøgelser tyder på at anti- $\beta_2$ gPI-antistoffer hovedsageligt ses ved høje niveauer af antikardiolipinantistoffer og derfor formodentligt har en højere diagnostisk specificitet for autoimmun trombofili. Betydningen af antistofreaktivitet mod andre typer af fosfolipider og med andre fosfolipidbindende koagulationsfaktorer er uafklaret.

Prævalensen af antikardiolipinantistoffer og lupus antikoagulans-antistoffer er metodeafhængig, men forbigående lave koncentrationer af antikardiolipinantistoffer ses hos op mod 5% af raske personer [12], mens prævalensen hos systemisk lupus erythematosus (SLE)-patienter er 5-6 gange højere [7]. De hyppigste årsager til trombose tilfælde hos yngre individer er APS eller faktor V Leiden-mutationen, som tilsammen findes hos ca. 20% af sådanne patienter, mens ca. 15% af kvinder med gentagne ufrivillige aborter eller venetrombose tilfælde har APS [12, 13]. Det er omvendt ikke ualmindeligt, at antikardiolipinantistoffer kan påvises hos patienter uden kliniske tegn på trombose, men sikre prospektive opgørelser over, hvor stor en andel af raske personer med påviselige antikardiolipinantistoffer, der senere får trombose eller andre APS-manifestationer mangler. Ved SLE derimod vil der hos over halvdelen af de patienter, der har antifosfolipidantistoffer udvikles sekundært APS over en 20-årig followupperiode [14]. Det ser ud som om, anti-kardiolipinantistoffer hos SLE-patienter kan findes flere år før en trombotisk episode indtræffer [15]. Hvis antistofferne endvidere er specifikke for  $\beta_2$ gPI, har de dog en høj prædiktiv værdi for trombose hos SLE-patienter, sådan som det for nyligt er vist i tværsnitstudier [9].

**Intervention hos patienter med immunbetinget trombofili**

Det er stadig uklart, om i øvrigt asymptomatiske personer med antifosfolipidantistoffer eller LA påvist som tilfældigt fund skal behandles, herunder om de skal behandles i forbindelse med f.eks. kirurgi. Hos patienter med cerebrovaskulære iskæmiske insulter er det påvist, at hverken enkeltstående påvisning af LA eller af antikardiolipinantistoffer influerede risi-

*Immunbetinget trombofili:* Trombosedens med cirkulerende koagulationsinterfererende antistoffer.  
*Fosfolipidantistoffer:* Antistoffer rettet mod fosfolipider (herunder cardiolipin) og antistoffer rettet mod fosfolipidbindende proteiner (herunder  $\beta_2$ gPI).  
*Kardiolipinantistoffer:* Antistoffer, der reagerer med kardiolipin, der er påført på bunden af mikrotiterplader. Antistofferne kan være bundet til kardiolipin gennem  $\beta_2$ gPI, som de i virkeligheden er rettet imod (ses ved APS) eller de kan binde direkte (ses ved infektioner).  
*Autoantistoffer mod fosfolipidbindende plasmaproteiner:* Den mest korrekte benævnelse for de antistoffer, der er relateret til APS (først og fremmest antistoffer mod  $\beta_2$ gPI).  
*Lupus antikoagulans (LA):* Antistoffer, der forlænger koagulationstiden i fosfolipidafhængige koagulationstest, typisk konverteringen af protrombin til trombin (aktiveret partiel tromboplastin-tid). LA-fænomenet kan skelnes fra mangel på koagulationsfaktorer ved, at tilsætning af normalt plasma ikke korrigerer den LA-inducerede forlængelse af koagulationstiden. I praksis udgøres LA meget ofte af antistoffer mod  $\beta_2$ gPI eller protrombin.

Figur 2. Antifosfolipid syndrom (APS). Anvendte begreber og benævnelser (baseret på [3, 4]).

**Kliniske kriterier**

Trombose	Venøs, arteriel eller i småkar
Graviditetskomplikationer	≥3 konsekutive spontane aborter før 10. uge, ≥1 uforklaret fosterdød (≥10. uge) af morfologisk normalt foster ≥1 præmature (≤34. uge) fødsler af morfologisk normale børn

**Laboratoriekriterier**

Antikardiolipinantistoffer	Af IgG- eller IgM-klasse til stede i moderate til høje niveauer i blodprøver ≥2 gange med mindst seks ugers mellemrum
Lupus antikoagulans	Påvist i blodprøver med en anerkendt metode ≥2 gange med mindst seks ugers mellemrum

APS-diagnosen kan stilles, når mindst et klinisk og mindst et laboratoriekriterium er opfyldt.

Figur 3. Præliminære kriterier for klassificering af anti-fosfolipid syndrom (baseret på [2, 32]).

koen for nye vaskulære manifestationer i en efterfølgende to-årsperiode, og tilstedeværelse af disse antistoffer var heller ikke prædiktiv for effekten af antikoagulans (AK)-behandling [16]. I modsætning hertil er tidligere trombosetilfælde en meget vægtig risikofaktor. Hos antifosfolipidpositive patienter med ufrivillige aborter som eneste kliniske manifestation er den fremtidige tromboseisiko beskeden, medmindre en trombose har manifesteret sig klinisk [12]. Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer i kombination med arteriosklerose og de dermed forbundne risikofaktorer (rygning, overvægt, diabetes) øger også risikoen for tromboemboliske manifestationer [17].

Interventionen vil normalt tage form af livslang, peroral antikoagulationsbehandling med en *international normalized ratio* (INR) på 2,0-3,0 eller højere [18, 19]. Det præcise INR-niveau er omdiskuteret og moderat antikoagulansbehandling (INR = 2,0-3,0) er hos de fleste APS-patienter ikke dårligere end højintensitetsbehandling (INR = 3,1-4,0) [12, 20].

Klinisk ses ved APS tromboser både i det arterielle og det venøse gebet og ofte ses gentagne trombosetilfælde samme sted i karsystemet [21]. Alle organer og væv kan angribes, men dyb venetrombose i underekstremiteterne er den mest almindelige manifestation af immunbetinget trombofili og ses hos 30-50% af alle APS-patienter. Af disse vil op mod halvdelen have tilfælde med lungeemboli inden for en seksårsperiode [22]. De kliniske manifestationer kan alt efter trombosernes lokalisering spænde vidt fra særdeles dramatiske og pludseligt indsættende organsvigt (katastrofisk APS) til snigende langsomme tilfælde med trombotisk mikroangiopati. Typisk relaterede øvrige parakliniske abnormiteter er trombocytopeni, hæmolytisk anæmi og livedo reticularis.

### Immunbetinget trombofili og graviditet

En patientgruppe i særlig fokus er obstetriske patienter med trombofili [23-31] bl.a. som følge af, at graviditet i sig selv er en protrombotisk tilstand [29], og fordi en meget væsentlig manifestation af APS er gentagne ufrivillige andet trimester-aborter. APS er desuden forbundet med præeklampsi, intra-uterin vækstretdarering og præmature fødsler [32]. Risikoen for abort er større ved højere IgG-antikardiolipin-antistofniveauer [32]. Mulighederne for at gennemføre en graviditet hos en patient med APS og tidligere ufrivillig abort og/eller trombosetilfælde kan forbedres væsentligt ved hjælp af heparin-profylakse. Chancerne for at gennemføre en graviditet for patienter med immunbetinget trombofili og tidligere ufrivillig abort stiger fra 20-25% uden behandling til 75-80% succesfulde graviditeter med behandling [32]. Optimal behandling synes at være standarddosis LMW heparin + lavdosis (75 mg daglig) acetylsalicylsyre fra tidspunktet med positiv graviditetstest eller ultralydspåvist levende foster [32, 33]. Prognosen er afhængig af, om der er påvist yderligere genetiske trombofilifaktorer, og om amamnesen indeholder tidligere tromboemboliske tilfælde eller alene gentagne fosterdød [2].

### Laboratorieanalytisk strategi

Omfanget af trombofiliudredning (Figur 1) vil i den givne situation afhænge af patientens sygehistorie og alder, og om man mener, at f.eks. påvisning af en genetisk prædisponerende trombofilifaktor vil medføre en ændret behandling. Genetisk testning fandtes at være uden prædiktiv værdi for gentagen venetrombose i to år følgende en første episode [8]. Det kan dog foreslås [1], at patienter med førstegangstrombose og alder under 50 år udredes med både 1. række-test og 2. række-test, der er opført i Figur 1.

Patienter med genetiske defekter i protein C og protein S vil oftest have manifestationer heraf før 50-årsalderen, og derfor kan man nøjes med at anvende 1. række-test hos trombosepatienter over 50 år, medmindre der er en udtalt familieanamnese eller tilfælde med usædvanligt lokaliserede tromboser (mesenterialtrombose, portalvenetrombose, og hepatisk trombose). Tredje række-test bør kun ordineres, hvis de foregående tests er faldet negative ud, og der er en stærk familiær tromboseanamnese. De analyser, der er nævnt som 4. række-test er først og fremmest til forskningsformål.

Det er unødvendigt og potentielt misledende at foretage mange af disse test i den akutte fase med undtagelse af test for antikardiolipinantistoffer (suppleret med test for anti- $\beta_2$ gPI-antistoffer), der bør foretages, så snart det er muligt. Alle test med undtagelse af protein C- og protein S-analyserne kan principielt foretages, mens patienten er i warfarinbehandling, men lupus antikoagulans-testningen har en metodeafhængig følsomhed for igangværende AK-behandling [34], og derfor anbefales måling inden påbegyndelse af behandling eller 2-4 uger efter ophør, ligesom det er tilfældet for protein C- og protein S-niveauer [1]. Alle positive test bør gentages mindst en gang med mindst seks ugers mellemrum (jf. Figur 3).

### Konklusioner

Immunbetingede trombofilitilstande er en diagnostisk og terapeutisk vanskelig gruppe af sygdomme, hvor trombosefremmende effekter skyldes immunsysteminterferens med koagulationssystemet. Antifosfolipidsyndromet er den mest kendte eksponent for disse lidelser og diagnosticeres ved en kombination af kliniske og laboratoriemæssige parametre, hvor de vigtigste laboratoriekriterier er vedholdende forlængede tider i fosfolipidafhængige koagulationstest (såkaldt lupus antikoagulans) og klart forhøjede antikardiolipin- og anti- $\beta_2$ gPI-antistofniveauer af IgG-klassen i serum. Positivitet af anti- $\beta_2$ gPI-antistofanalysen eller af lupus AK-undersøgelsen forøger specificiteten for antifosfolipidsyndrom i forhold til en positiv antikardiolipinantistoftest alene. Indikationerne for evt. peroral AK-behandling er ikke endeligt afklarede, men involverer overvejelser vedrørende yderligere faktorer herunder patientens alder, tidligere klinik, resultatet af undersøgelser for genetisk betingede koagulopatis og familieanamnesen. En bedre forståelse af de immunologiske mekanismer ved immunbetinget trombofili og af koagulationsproteinernes

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

normale funktioner vil kunne føre til forbedrede muligheder for tidligt at udpege de patienter, der vil kunne have gavn af medikamentel behandling, specielt hvis en sådan udvikling i den biologiske indsigt kombineres med prospektive kliniske behandlingsstudier.

Korrespondance: *Niels H.H. Heegaard*, Statens Serum Institut, Autoimmun-afdelingen, Artillerivej 5, DK-2300 København S. E-mail: [nhe@ssi.dk](mailto:nhe@ssi.dk)

Antaget: 15. juli 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

- Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:397-411.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
- Roubey RA. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:374-8.
- Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other "antiphospholipid" antibodies. *Blood* 1994;84:2854-67.
- D'Agnillo P, Levine JS, Subang R et al. Prothrombin binds to the surface of apoptotic, but not viable, cells and serves as a target of lupus anticoagulant autoantibodies. *J Immunol* 2003;170:3408-22.
- Proven A, Bartlett RP, Moder KG et al. Clinical importance of positive test results for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Mayo Clin Proc* 2004;79:467-75.
- Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
- De Groot PG, Derksen RHWM. Specificity and clinical relevance of lupus anticoagulant. *Vessels* 1995;1:22-6.
- Lopez LR, Dier KJ, Lopez D et al. Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Clin Pathol* 2004;121:142-9.
- Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME. Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? *J Autoimmun* 2000;15:163-72.
- Voss A, Jacobsen S, Heegaard NHH. Association of beta(2)-glycoprotein I IgG and IgM antibodies with thrombosis and thrombocytopenia. *Lupus* 2001;10:533-8.
- Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177-9.
- Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB et al. Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109:14-8.
- Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
- Hanley DF. The challenge of stroke prevention. *JAMA* 2004;291:621-2.
- Levine SR, Brey RL, Tilley BC et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-84.
- Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:377-82.
- Derksen RH, de Groot PG, Kater L et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993;52:689-92.
- Derksen RHWM, de Groot PG. Do we know which patients with the antiphospholipid syndrome should receive long-term high dose anti-coagulation? *J Autoimmun* 2000;15:259.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J et al. 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.
- Gruel Y. Antiphospholipid syndrome and heparin-induced thrombocytopenia: update on similarities and differences. *J Autoimmun* 2000;15:265-8.
- Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
- Norris LA. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:369-83.
- O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:385-96.
- Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:397-411.
- Greer IA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:413-25.
- Brenner B, Kupferminc MJ. Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:427-39.
- Said J, Dekker G. Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:441-58.
- Bowles L, Cohen H. Inherited thrombophilias and anticoagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:471-89.
- Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:491-507.
- Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR et al. Thrombophilias and gynaecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:509-28.
- Khare M, Nelson-Piercy C. Acquired thrombophilias and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:491-507.
- Triolo G, Ferrante A, Ciccio F et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728-31.
- Luddington R, Scales C, Baglin T. Lupus anticoagulant testing with optical end point automation. *Thromb Res* 1999;96:197-203.