



CAT

Clinical Appraised Topic

**Klinische relevantie van de bepaling
van anti-bèta2glycoproteïne1
(aB2GP1) in het
antifosfolipidensyndroom.**

Dr. C. Trouvé

11/05/2012

Klinische relevantie aB2GP1 in APS

Overzicht

- Antifosfolipidensyndroom

 - * *diagnostische criteria (Sapporo VS Sydney)*

 - * *pathofysiologie*

 - * *kliniek*

 - * *laboratorium*

- ROL aCL bij het APS

 - Question 1 Klinische relevantie van aCL bij APS

 - +rol van de verschillende isotypes

- ROL aB2GP1

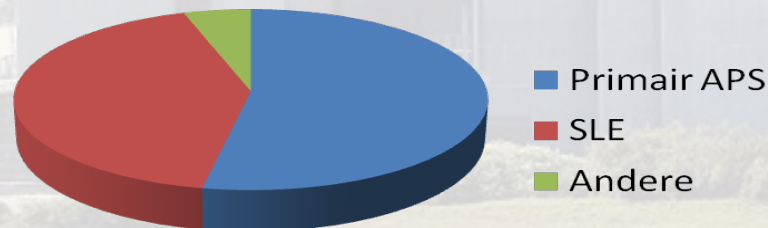
 - Question 2 Klinische relevantie van aB2GP1 bij APS

 - + rol van de verschillende isotypes

- Besluit en praktische implicaties

Antifosfolipidensyndroom

- Auto-immuunziekte
- Heterogene antifosfolipiden-antilichamen
 - *niét tegen PF maar tegen co-factor = B2GP1 (1990) en prothrombine*
- Primair VS secundair
- Klinische manifestaties: trombose en zwangerschapsmorbiteit



APS Diagnose

KLINISCHE CRITERIA	LABORATORIUM CRITERIA
Trombose	LAC
Zwangerschaftsmorbiditeit	aCL (IgM/IgG)
	aB2GPI (IgM/IgG)

	Sapporo criteria	Sydney criteria
LACs	Screening, mixing, and confirmation tests (ISTH guidelines)	Screening, mixing, and confirmation tests (ISTH guidelines)
	Two or more occasions at least 6 weeks apart	Two or more occasions at least 12 weeks apart
aCL antibodies	Detected by standardized β 2GPI-dependent ELISA	Detected by standardized ELISA
	IgG and/or IgM	IgG and/or IgM
	Medium or high titer	Medium or high titer (>40 units IgG or IgM phospholipid antibody titer or >99th percentile)
	Two or more occasions at least 6 weeks apart	Two or more occasions at least 12 weeks apart
Anti- β 2GPI antibodies		IgG and/or IgM
		Titer >99th percentile
		Two or more occasions at least 12 weeks apart

APS

Klinische manifestaties

1. Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of arterial, venous, or small-vessel thrombosis in any tissue or organ confirmed by imaging, Doppler studies, or histopathology, with the exception of superficial venous thrombosis. For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation of the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

- (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or
- (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe preeclampsia or eclampsia or severe placental insufficiency, or
- (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

APA-associated cardiac valve disease

APA-associated livedo reticularis

APA-associated nephropathy

APA-associated thrombocytopenia

Other skin manifestations

Ulcerations, pseudo-vasculitic lesions, digital gangrene, superficial phlebitis, malignant atrophic papulosis-like lesions, subungual splinter hemorrhages, and anetoderma (a circumscribed area of loss of dermal elastic tissue)

Other neurological manifestations

Cognitive dysfunction, chorea, headache or migraine, multiple sclerosis, transverse myelopathy, and epilepsy

Andere klinische manifestaties APS



SYDNEY CRITERIA 2006

APS = vooral laboratoriumdiagnose

LAC - aCL - aB2GP1



CAT

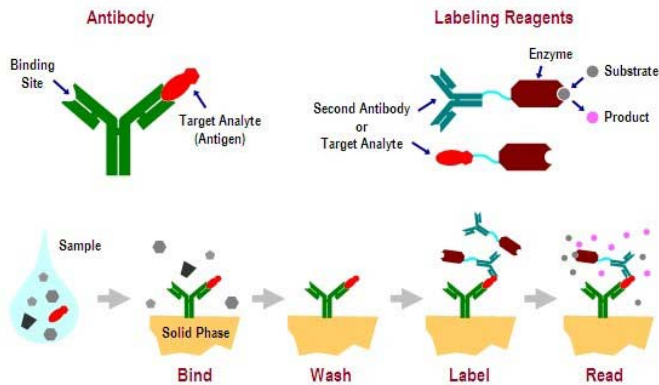
Question 1:

Wat is de klinische relevantie van **aCL** bij het APS en welke zijn de belangrijke isotypes?

ROL aCL bij APS

Analyse

ELISA



Belangrijke variabiliteit!

- **Serum** (*Consensus guidelines for ACA testing*
RCW Wong, Thromb Research, 2004)
- **Cut-off** waarde berekenen op >50 (100)
gezonde personen (99ste percentiel)
- **B2GP1**-afhankelijke aCL > specificiteit



aCL bij APS: correlatie met trombose en zwangerschapsmorbiditeit

Voor
2003

Referentie	Type studie	Omvang	Populatie	Outcome	BESLUIT
Galli 2003	Review	5 studies		trombose	5/5 sign. OR's
		5 studies 3 studies 4 studies		CVA AMI DVT	6/8 associaties sign. OR 5/6 associaties sign. OR 1/8 associaties sign. OR
Runchey 2003	Retrospectief	N= 317	Geen AI	Veneuze trombose	OR 0.85 CI 95% 0.43-1.78
Opatnry* 2006	Meta-analyse	N= 3631	Geen AI	Recidiverende miskramen	OR 3.56 CI 95% 1.48-8.59
Naes 2006	Prospectief	N = 508	Gezonde populatie	Veneuze trombose	OR 1.1 CI 95% 0.71-1.74
Bizzaro 2007	Prospectief	N= 101	SLE	Trombose	OR 0.3 CI 95% 0.1-1.3
Galli 2007	Prospectief	N= 112	LAC+	Trombose/ zwangerschapsmorbiditeit	Geen sign. correlatie
Martinez 2007	Prospectief	N= 237	SLE	Arteriële trombose Veneuze trombose	OR 7.63, 95% CI 2.00-29.08 Geen sign. correlatie
Tektonidou 2009	Prospectief	N=288	SLE	Trombose	Geen sign. correlatie
Prado 2012	Meta-analyse	6 studies met >200 pt		Pre-eclampsie	pooled OR 3.86 (95% CI 1.32-10.93)

aCL bij APS: correlatie met trombose en zwangerschapsmorbiditeit

→ Correlatie tussen **aCL** en **veneuze trombose**
dubieus tot afwezig

→ Correlatie tussen **aCL** en **arteriële trombose**
en zwangerschapsmorbiditeit lijkt plausibel

ROL aCL bij APS

diagnostische waarde

Geïsoleerde positiviteit

Referentie	Type studie	Omvang	Populatie	Outcome	Besluit
Nash 2004 (24)	Retrospectief	N = 123	Pt die voldoen aan klinische criteria Sapporo	Geïsoleerde aCL	26.04%
Boffa 2010	Prospectief	N=109	Zwangere vrouwen met klinisch APS	Geïsoleerde aCL	31%

→ Tot 31% van de patiënten met klinisch vermoeden van APS vertonen een geïsoleerde aCL-positiviteit.

ROL aCL bij APS

diagnostische waarde

Belang IgM

Ref.	Type studie	Omvang	Populatie	Outcome	Besluit
Galli 2007	Retrospectief	N= 112	APS patiënten	Trombose/ zwangerschapsmorb.	Niet sign.
Runchey 2002	Retrospectief	N= 317	Geen AI	<u>VENEUZE</u> trombose	OR 0.85 CI 95% 0.43-1.78
Naes 2006	Prospectief	N = 508	Geen AI	<u>VENEUZE</u> trombose	OR 1.1 CI 95% 0.71-1.74
Locht 2003	Retrospectief	N= 82	Trombose	Geïsoleerde IgM+ bij CVA (aB2GP1-)	56% 46/82 P<0.0007
Domingues 2011	Retrospectief	N= 1567	Trombose	<u>VENEUZE</u> trombose <u>ARTERIELE</u> trombose	Niet sign. OR 1.68 (95% CI 1.16-2.44) p=0.0081
Schwadzak 2010	Retrospectief	N= 235	SLE	Trombose/ Zwangerschapsmorb.	OR 2.2 (95% CI 1.31-3.70)
Pengo 2010	Retrospectief	N= 160	APS Triple+	Prevalentie isotypes aCL	94% IgG+ 6% IgM+
Lockshin 2012	Prospectief	N=144	Zwangere vrouwen	Zwangerschapsmorb.	Geen sign. correlatie

Geen correlatie veneuze trombose – arteriële trombose? – zwangerschapscomplic.?

ROL aCL bij APS

Isotype

Patiënt single positief voor IgM aCL van 01/01/2011 tem 01/01/2012

Patiënt	Gesl.	Lft	ACLIGM	ACLIGG	LAC	Klinische evidentie APS
DJ	V	72	47.0	1.1	Negatief	Geen
DN	V	44	82.0	3.3	Negatief	Geen D/ Primaire Sjögren
AH	M	40	83.0	4.1	Negatief	Multiple trombotische events (darmischemie, CVA, renaal infarct) echter in kader multopathologie (oa HIV-gerelateerde TTP)?
CJ	M	31	54.0	0	Negatief	Geen
VN	V	30	47.0	0.3	Negatief	Mors in utero op 32 weken
CI	V	39	131.0	0.6	Negatief	DVT waarvoor marevan
VK	V	50	122.0	1.5	Negatief	Geen trombotisch event, echter wel familiaal vaak voorkomend

→ 3/7 pt met geïsoleerde positiviteit voor IgM aCL hebben kliniek van APS.

→ Bij 2/7 van de patiënten werd geen specifieke oorzaak van de trombose/zwangerschapsmorbiditeit waargenomen

Voorlopig uitgaan van klinische relevantie van IgM

ROL aCL bij APS

- + Evidentie correlatie met arteriële trombose en zwangerschapsmorbiditeit
- + Belang van geïsoleerde positiviteit (tot 31%)
- + Vrij eenvoudige analyse
- + Geen interferentie door anti-stollingtherapie
- Grote variabiliteit
- Lage specificiteit
- Dubieuze tot afwezige correlatie met veneuze trombose

Voorlopig zowel IgG als IgM als klinisch relevant beschouwen.

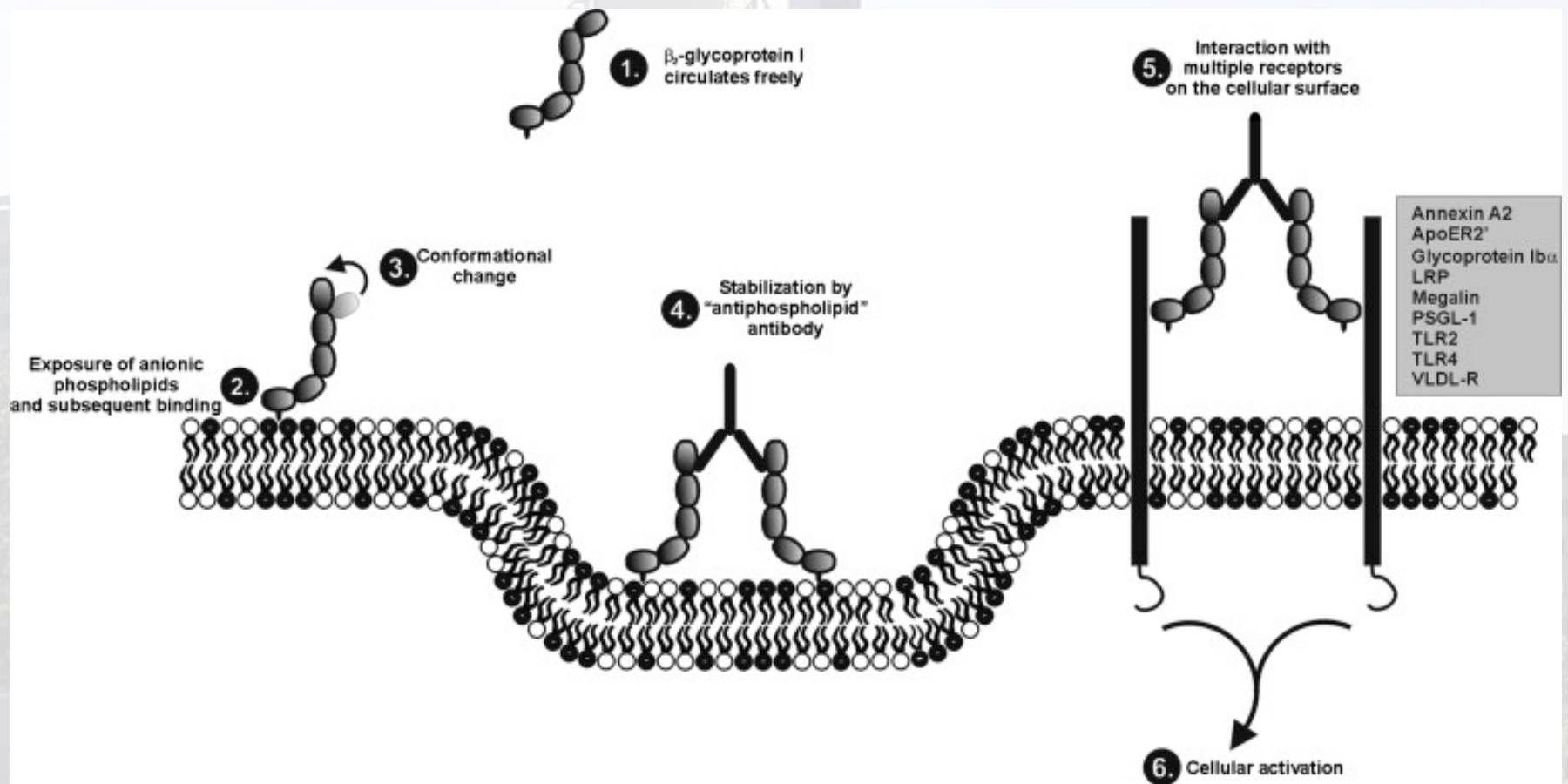
Gewichtige studies afwachten mbt IgM vooraleer we deze kunnen erkennen als klinisch irrelevant.

CAT

Question 2:

Wat is de klinische relevantie van **aB2GP1** bij het APS en welke zijn de belangrijke isotypes?

ROL B2GP1 bij APS



ELISA (Immunocap250) --- Serum --- Cut-off

ROL aB2GP1 bij APS

Trombose

Referentie	Type studie	Omvang	Outcome	Besluit
Galli 2003	Systematic review		Trombose Arteriële trombose	17/22 associaties sign. correlatie 5/22 associaties sign. correlatie
Zoghiami 2005	Retrospectief	N= 87	Trombose Veneuze trombose	OR 4.0, 95% (CI 1.2-13.1) OR 5.2, 95% (CI 1.5-18.0)
Forastiero 2005	Prospectief	N= 194	Trombose	Onafh. risicofactor p<0.001
de Groot 2005	Case control	N= 743	DVT	OR 2.4 (95% CI 1.3-4.2)
Danowksi 2006	Retrospectief	N=418	Arteriële trombose Veneuze trombose	OR 5.32 (95% CI 1.33-21.2) OR 6.37 (95% CI 1.82-22.31)
Urbanus 2009	Case control	N=378	CVA AMI	OR 2.4 (95% CI 1.4-3.7) OR 0.9 (CI 95% 0.5-1.6)

ROL aB2GP1 bij APS

Zwangerschapsmorbiditeit

Referentie	Type studie	Omvang		Outcome	Besluit
Lee 1997	Prospectief	N= 510	Zwangere vrouwen	Kans op eclampsie bij -B2GP1+ -B2GP1-	10% 0.8%
Forastiero 1997	Retrospectief	N= 233		Miskramen bij: IgM aB2GP1 IgG aB2GP1	OR 2.6 (95% CI 1.1-6.1) Geen sign. correlatie
Opatry 2006	Meta-analyse	N=3631		Recidiverende miskramen	OR 3.56 (CI 95% 1.48-8.59)
Tincani 2010	Retrospectief	N= 175	APS	Belang van isotypes bij <i>pure obstetric</i> APS	45% (15/33) IgM+ 15% (5/33) IgG+

aB2GP1 speelt vermoedelijk wel een rol bij zwangerschapscomplicaties ikv APS
Vooral IgM? (cfr Forastiero en Tincani)

ROL aB2GP1 bij APS

Belang IgM

Ref.	Type studie	Omvang	Outcome	Besluit
Galli 2003	Systematic review		Correlatie met trombose/ zwangerschapsmorb. IgM	47% vd associaties sign. correlatie
Forastiero 2005	Retro- spectief	N=197	Trombose	Enkel IgG als onafh risicofactor p<0.01
Forastiero 1997	Retrospectief	N= 233	Miskramen bij: IgM aB2GP1 IgG aB2GP1	OR 2.6 (95% CI 1.1-6.1) Geen sign. correlatie
Opatrny 2004	Meta- analyse	N=3631	Trombose en zwangerschapsmorb IgM	Geen sign. correlatie
Galli 2007	Retro- spectief	N=107	Trombose en zwangerschapsmorb IgM	Geen sign. correlatie
Tincani 2010	Retro- spectief	N= 175	Belang van isotypes bij <i>pure obstetric</i> APS	45% (15/33) IgM+ 15% (5/33) IgG+

➔ IgM lijkt eerder klinisch minder relevant

ROL aB2GP1 bij APS

Geïsoleerde positiviteit

Referentie	Type studie	Omvang	Populatie	Outcome	Besluit
Ebeling 2002	Retro-spectief	N=5036	VG trombose/ zwangerschaps morb	Geïsoleerde IgG B2BGP1	1.5%
Lee 2003	Retro-spectief	N=96	Pt met klinische APS	Geïsoleerde B2GP1	9.2%
Nash 2004	Retro-spectief	N= 96	Pt met klinische APS	Geïsoleerde B2GP1	9.4%
Danowksi	Retro-spectief	N=418	SLE pt met klinische APS	Geïsoleerde B2GP1	9.0%
Tincani 2010	Retro-spectief	N=175	Pt met klinische APS	Geïsoleerde B2GP1	28%
Boffa 2010	Prospectief	N=109	Pt met klinische APS	Geïsoleerde IgM B2BGP1	5%

➔ Tot 28% van de APS gevallen kan verklaard worden door de geïsoleerde aanwezigheid van aB2GP1

ROL aB2GP1 bij APS

Geïsoleerde positiviteit

Patiënten neg aCL IgM IgG + neg LAC

Lee	Ge.	Aanvra	datum 1ste	laCL	laCL	I LAC	datum 2de	laCL	IgG	Kliniek	B2GP	B2GPI	IgM
											0,6	0,4	
											0,5	0,3	
											0,1	0,2	
											0,4	1,9	
											0,5	1,9	
											0,7	0	
V	neurolog		15/03/2012	0	1,1	neg	/			CVA/TIA etio? APC resistentie (wordt nog besvestigd met PCR)	0,2	1,6	
45 V	gynaeco		15/03/2012	4,9	1,4	neg	/			varices OP	0,7	0,7	
65 V	neurolog		15/03/2012	5,6	0,8	neg	09/11/2012	5,6	0,8	CVA (vermoedelijk door immobilisatie na TKP?)	0,2	5	
33 V	hematol		15/03/2012	0	2,1	neg	/			DVT etio? (uitgebreide trombofilie screening negatief)	0,5	0,7	
51 V	reumato		15/03/2012	10	0,8	neg	/			3x miskraam (1 >10w) etio?	0,5	1,2	
75 V	nefropati		15/03/2012	0	28	neg	/			uterusbloeding met negatieve hysteroscopie (geen Sydney-criterium)	26	0,4	
52 V	neurolog		16/03/2012	3,6	0,7	neg	/			miskraam (? Weken)	0,2	1,2	
52 V	pneumol		21/03/2012	1,7	1,2	neg	/			recidiverende urticaria (geen Sydney-criterium)	0,9	1,9	
83 V	dermato		26/03/2012	13	3,2	niet te	23/03/2009			vasculitis (geen Sydney criterium echter wel vaak voorkomend bij APS)	1,1	1,7	
21 V	hematol		26/03/2012	0,2	1,9	neg	/			ITP R/ cortisone	0,1	0,5	
31 V	gynaeco		27/03/2012	1,5	0,8	neg	/			DVT op aanvraagbrief (niets in CPD)	0,1	0,6	
29 V	gynaeco		28/03/2012	0,2	1,9	neg	/			geen info	0,2	0,3	
41 V	hematol		29/03/2012	4,6	1,1	neg	/			geen info	0,6	1,7	
63 V	hematol		29/03/2012	1,5	5,3	neg	/			2x miskraam (26w en 28w), AMI etio (versterkte bloedplaatjesaggregatie)	8,4	0	
42 V	gynaeco		30/03/2012	2,2	0,7	neg	/			1 miskraam 9W	0	1	
57 V	nefropati		03/04/2012	0,8	2,4	volgt	/			multipathologie zonder klinische Sydney-criteria	1,5	0,3	
57 V	reumato		03/04/2012	2,1	1,1	volgt	/			1 miskraam >10w	0,3	7,1	
23 M	neurolog		04/04/2012	5,3	2	volgt	/			neuritis optica	0,6	1,2	
37 V	gynaeco		05/04/2012	2,8	4	volgt	/			fertiliteitsfalen op aanvraagbrief (niets in CPD)	0,9	1,2	
30 V	gynaeco		05/04/2012	0,3	0,7	/	/			4/4/12 placentaloslatie	0,4	0,5	
25 V	gynaeco		06/04/2012	22	3,8	volgt	/			miskraam 10w	0,5	2,2	
25 V	gynaeco		07/04/2012	1,1	2	volgt	/			perinatale controle op aanvraagbrief (niet in CPD)	0,3	2,3	
27 V	gynaeco		07/04/2012	4,1	1,4	volgt	/			sectio (reden?)	0	1,3	
26 V	gynaeco		11/04/2012	1,1	2,6	volgt	/			reden? 2 complicatieloze zwangerschappen (misschien familiaal onderzoek)	0,1	0	
48 M	pneumol		12/04/2012	1,6	2,3	volgt	19/08/2012	2,4	1,6	DVT, longembolen etio?	0,8	0	

Voldoet niet aan klinische Sydney criteria	16
Voldoet aan klinische Sydney criteria	10
Voldoet twijfelachtig aan Sydney criteria	5

ImmunoCAP250		
	BIIGPI-IgG (U/ml)	BIIGPI-IgGM (U/ml)
negat	< 7	< 7
equiv	7 - 10	7 - 10
positi	> 10	> 10

Rol aB2GP1: Multi-positiviteit

Auteur	Studie	Conclusie	
Y.E. Lee (2003)	Retrospectief N=76	LAC+/aB2GP1+	Trombose in 45.8%
		ACL+/aB2GP1+	Trombose in 40.1%
		LAC+/aCL+	Trombose in 21.4%
de Groot (2005)	Case control N=743	LAC+/aB2GP1-	OR 3.6 95% CI 1.2-10.9
		LAC+/aB2GP1+	OR 10.1 95% CI 1.3-79.8
Pengo (2005)		Triple positiviteit	OR 33.3 95% CI 1.2-10.9
		LAC-/B2GP1+/aCL+	OR 2.2 95% CI 1.0-6.2 TROMBOSE
		Andere combinaties	Geen sign. correlatie
Ruffati (2006)	Retrospectief N=600	Triple positiviteit	OR 112.5 95%CI 19-957 TROMBOSE
			OR 16.2 95% CI 0.9-292 MISKRAMEN
Tektonidou (2009)		Duo- positiviteit	=> Geen correlatie
		Triple-positiviteit	OR 6.3 95% CI 1.75-22.54
Pengo (2007)	Prospectief	30% van de patiënten met triple-positiviteit doet een recidief, zelfs wanneer deze patiënten onder anti-coagulantia staan	
Pengo (2010)	Retrospectief	Cumulatieve incidentie van trombotische events bij patiënten met triple+ na 5 jaar is 26.1% (95% CI 22.3-29.6), na 10 jaar 44.6% (95% CI 38.6-49.8)	

ROL aB2GP1 bij APS

Multi-positiviteit

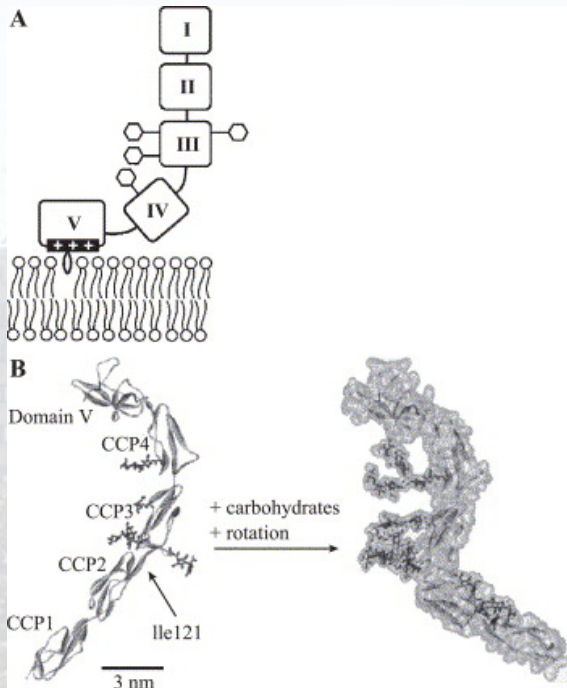
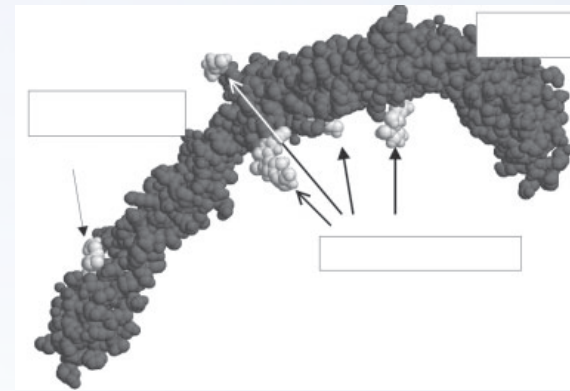
→ Multiple-positiviteit betreffende de aPL's hebben een belangrijke prognostische waarde, in het bijzonder **triple-positiviteit**

Risicofratificatie?

1	aCL+ / LAC- / aB2GPI-	Dubieuze correlatie met trombose	*
2	LAC+ / B2GPI- / aCL-	Hoge correlatie met trombose	**
3	B2GPI+ / LAC- / aCL-	Correlatie met arteriële trombose	**
4	B2GPI+ LAC+ OF aCL+	Hoge correlatie met trombose	***
5	LAC+ / aCL+ / B2GPI+	Hoogste correlatie met trombose en zwangerschapsproblematiek	****

ROL aB2GP1 bij APS

domein I gerichte aB2GP1



- 5 homologe domeinen
 - aBGP1 tegen alle domeinen
 - Enkel domein 1 –aB2GP1 lijkt pathologisch
 - correlatie tussen IgG anti-D1-B2GP1 (OR 3.5 95% CI 2.3-5.4 voor trombose en 2.4 95% CI 1.4-4.3 voor zwangerschapsmorbiditeit) De Laat (2010)
 - “potentially the only ‘real’ antibodies in the antiphospholipid syndrome” De Groot (mei 2012)
- ➔ Vervangen van de drie assays door één enkele analyse?

Echter: bestaan van verschillende types van anti-D1-B2GP1 die zowel pro- als anti-trombotisch effect hebben (De Laat 2012)

➔ The story is more complex than earlier anticipated

Grootschalige studies moeten rol van deze antistoffen in het APS duidelijk maken.

ROL aB2GP1 bij APS

- + Correlatie met trombose en zwangerschapsmorbiditeit
- + Belang van geïsoleerde positiviteit
- + Belang van multi-positiviteit: risicostratificatie!
- + Vrij eenvoudige analyse
- + Geen interferentie door anti-stollingstherapie
- Lage specificiteit

Laboratorium-diagnose APS

BESLUIT

Veneuze trombose	Arteriële trombose	Zwangerschapsmorb.
LAC	LAC	LAC
aCL	aCL +/-	aCL
aB2GP1	B2GP1 +/-	B2GP1 (IgM)

- Correlaties met kliniek
- Belang van single- duo- en triple-positiviteit!!
- APA-profiel ikv risicostratificatie

In afwachting van de literatuur en vooral ikv anti-domein I aB2GP1
= bepalen van alle APA opportuun !!

Laboratorium-diagnose APS

Praktische implicaties

- 5 verschillende analyse voorhanden: LAC, aCL IgM, aCL IgG, aB2GP1 IgM, aB2GP1 IgG
- Terugbetaling door RIZIV: enkel LAC en één isotype van aCL
- B2GP1 IgG/IgM NIET terugbetaald:
Aanrekenen aan patiënt? Labo betaalt?

Gezien hoge kostprijs enkel aanvragen bij
klinisch STERK vermoeden op APS
diagnoseregels!

- * trombose
- * zwangerschapscomplicaties

APS: to do

- Gewichtige studies afwachten mbt IgM-isotypes
- Studies afwachten die het belang van domein1-aB2GP1 aanduiden
- *Bespreken met clinici of we deze testen zullen aanbieden*
- *Eventueel valideren van aB2GP1 op de Immunocap250*

Bibliografie

1	Martinuzzo M. Laboratory Criteria of Antiphospholipid Syndrome Need to be Updated or Strictly Followed? <i>The Open Autoimmunity Journal</i> , 2010, 2, 28-37
2	Pengo V. A contribution to the debate on the laboratory criteria that define the antiphospholipid syndrome. <i>J Thromb Haemost</i> 2008;6:1048-9
3	Devreese K, Hoylaerts M. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. <i>Eur J of Haematology</i> 83 (1-16)
4	Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. On behalf of the Scientific and Standardization Committee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid-dependent antibodies. Update of the Guidelines for Lupus Anticoagulant detection. <i>J Thromb Haemost</i> 2009; 7: 1737-40.
5	Tektonidou MG, Laskari K, Moutsopoulos HM. Risk Factors for Thrombosis and Primary Thrombosis Prevention in Patients With Systemic Lupus erythematosus With or Without Antiphospholipid Antibodies <i>Arthritis Rheum</i> 2009; 61: 29-36
6	Devreese K, Hoylaerts M. Challenges in the antiphospholipid syndrome. <i>Clin Chem</i> 2010; 56:6 930-940)
7	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. <i>Blood</i> 2003; 101, 1827-32
8	Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-β2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. <i>Blood</i> 2003; 102: 2717-23.
9	Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Liceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. <i>Thromb Haemost</i> 2005; 93: 1147-52.
10	Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a meta-analysis. <i>J Rheumatol</i> 2006; 33: 2214-21
11	Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, Cavazzana A, Grava C, Noventa F, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. <i>Thromb Haemost</i> 2006; 96: 337-41
12	Pengo V, Ruffatti A. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. <i>J Thromb Haemost</i> 2010; 8: 237-42
13	Guillermo Ruiz-Irastorza, Kamashta M. Antiphospholipid Syndrome. <i>Lancet</i> 2010; 376:1498-1509
14	Danowski A, Kickler TS, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol</i> 2006; 33: 1775-79.
15	Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, de Groot PG. Official communication of the Scientific and Standardization Committee on lupus anticoagulant/phospholipid-dependent antibodies: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. <i>J Thromb Haemost</i> 2009;7:1737- 40. 28. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin
16	Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, de Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. [Epub ahead of print] <i>The Lancet</i> Sept 28, 2009 as DOI 10.1016/S1474-4422(09)70239-X
17	Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, Cushman M, McGovern PD. Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. <i>Br J Haematol</i> 2002; 119: 1005-10
18	Bizzaro N, Ghirardello A, Zampier S, Iaccarino L, Tozzoli R, Ruffatti A, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. <i>J Thromb Haemost</i> 2007; 5: 1158-64.
19	Galli M, Borrelli G, Jacobsen EM, Marfisi RM, Finazzi G, Marchioli R, et al. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study. <i>Blood</i> 2007; 110: 1178-73
20	Zoghliami-Rintelen C, Vormittag R, Sailor T, Lehr S, Quehenberger P, Rumpold H, et al. The presence of IgG antibodies against beta-2-glycoprotein I predicts the risk of thrombosis in patients with lupus anticoagulant. <i>J Thromb Haemost</i> 2005; 3: 1160-65.
21	Martinez-Berriotxoa et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies do not increase the risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. <i>Lupus</i> 2007; 16: 810-16
23	de Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. <i>J Thromb Haemost</i> 2009; 7: 1767 – 73.
24	Nash MJ, Camilleri RS, Kunka S, Mackie IJ, Machin SJ, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. <i>J Thromb Haemost</i> 2004; 2: 1077-81
25	Devreese, K. The laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome 2008
26	Galli M, Reber G, De Moerloose P, de Groot P. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. <i>J Thromb Haemost</i> 2008; 6: 399-401
27	Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndroms. <i>Thromb Haemost</i> 1995; 74:1361-7
28	Naess IA, Christiansen SC, Hammerstroem J. A prospective study of anticardiolipin antibodies as risk factor for venous thrombosis in a general population (the HUNT study). <i>J Thromb Haemost</i> 2006; 4: 44-49.
29	Swadzba J, Iwaniec T, Musial J Revised classification criteria for antiphospholipid syndrome and the thrombotic risk in patients with auto-immune disease. <i>J Thromb Haemost</i> 2007; 5: 1883-9
31	Lakos G, Pierangeli S. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I testing. <i>Artrr and Rheum</i> 2012; 64:1-10
32	Paramsothy K, Wells PS Prevalence of antiphospholipid antibodies in idiopathic venous thromboembolism. <i>Blood</i> 2004; 104: abstract 529
34	Forastiero R, Martinuzzo M, Pombo G, Puenté D, Rossi A, Celebrin L, et al. A prospective study of antibodies to beta2-glycoprotein I and prothrombin, and risk of thrombosis. <i>J Thromb Haemost</i> 2005; 3: 1231-38.
35	De Groot P, Lutters B, Meijers J. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. <i>J Thromb Haemost</i> 2005; 3:1993-7
36	Danowski A, Kickler T, Petri M. Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. <i>J Rheumatol</i> 2006; 33: 1775-1775
38	Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojaco A, Tarantini M, Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 1997; 73: 37-42.
39	R.R. Forastiero, M.E. Martinuzzo, G.S. Cerrato, L.C. Kordich, L.O. Carreras Relationship of anti beta2-glycoproteinI and anti prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies <i>Thromb. Haemost.</i> , 78 (1997), pp. 1008-1014
40	Lee RM, Branch DW, Silver R M. Immunoglobulin A anti-beta2-glycoprotein antibodies in women who experience unexplained recurrent spontaneous abortion and unexplained fetal death. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 2001; 185: 748-53
41	Lee E.Y., Moon Hee-Born. Does the anti-beta2 glycoprotein I provide additional information in patients with thrombosis? <i>Thrombosis research</i> 2003; 29-32
42	Nash J, Cohen H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for antiphospholipid antibodies. <i>J Thromb Haemost</i> 2004; 2:1077-81
43	Ebeling F, Vahthera E. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. <i>J Clin Lab Invest</i> 2003; 63:111-118
44	Tincani A, Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. <i>Lupus</i> 2012; 16:432-435
47	Galli M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: do test patterns identify the patient's risk? <i>Thromb res</i> 2004; 114, 597-601
48	Pengo V, Biasiolo A. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. <i>Throm Haemost</i> 2005; 93: 1147-52
49	Greaves M, Cohen H, Machin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. <i>Br J Haematol</i> 2000; 109: 704 – 15.
50	McNally T, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ, Isenberg DA. The use of an anti-b2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. <i>Br J Haematol</i> 1995; 91: 471 –3.
51	Arnout J, Vermylen J. Current status and implications of autoimmune antiphospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. <i>J Throm Hemost</i> 2003; 1:931-942
52	De laat B, de Groot P. High-avidity anti-beta2glycoprotein I antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta-glycoprotein I cause LAC, and their presence strongly correlates with thrombosis. <i>Blood</i> 2005; 105: 1540-5
53	P.G. de Groot, J.C. Meijers, R. T. Urbanus. Recent developments in our understanding of the antiphospholipid syndrom. <i>Int. Jnl. Lab. Hem.</i> 2012, 34, 223-231