

Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy

Thrombosis, Inflammation, and Placental Immunity

서울대학교병원 모체태아의학 김지회

Why should obstetricians rethink APS?

**Traditional point
(Recurrent Miscarriage)**

**Clinical Spectrum Expansion
(Placenta-mediated complications)**

Recurrent Pregnancy loss

- ≥ 3 consecutive losses
- Implantation Failure

Fetal Growth Restriction (FGR)

**Placental insufficiency
(Reduced perfusion)**

Early Severe Preeclampsia (onset: <34 weeks)

Maternal Thrombosis Late onset APS

- In obstetric APS, pregnancy morbidity is not limited to recurrent miscarriage.
- Early severe preeclampsia, placental insufficiency, and FGR can be major APS phenotypes.

Definition

APS is defined not by antibody positivity alone, but by persistent aPL with clinically meaningful thrombotic and/or obstetric events.

Category	Content
Definition	Persistent aPL + clinical events
Clinical events	Vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity
Obstetric APS	Recurrent early loss, fetal death ≥ 10 weeks, preterm birth < 34 weeks due to severe preeclampsia or placental insufficiency
Laboratory tests	Standard aPL testing : lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibody (aCL), and anti- $\beta 2$ glycoprotein I antibody (anti- $\beta 2$ GPI).
Diagnosis	Requires persistence over time and appropriate clinical context. (Test of interval 12 weeks \rightarrow twice positive result of lab tests)

Standard Treatment in Obstetric APS



Category	Standard approach
Preconception / early pregnancy	Low-dose aspirin (LDA) is started before conception or early in pregnancy with prior obstetric APS.
During pregnancy	LDA + prophylactic-dose heparin/LMWH is the standard treatment for women with prior obstetric APS.
If prior thrombosis	Women with thrombotic APS generally require therapeutic-dose anticoagulation during pregnancy rather than prophylactic dosing.
Recurrent complications despite standard therapy	Options that may be considered include increasing heparin to therapeutic dose, adding hydroxychloroquine, or adding low-dose prednisolone in the first trimester in selected cases.
Postpartum	Women at high thrombotic risk, especially those with thrombotic APS, generally need continued anticoagulation postpartum , often for at least 6 weeks .

LDA + LMWH remains the cornerstone of treatment, but recurrent complications still occur in some women despite standard therapy.

Why Immunomodulation? — The Treatment Gap

20–30%

Low Dose Aspirin + Low Molecular Weight Heparin 치료에도 recurrent pregnancy loss 발생

~50%

Obstetric APS에서 preeclampsia · fetal growth restriction 발생

• 항응고 치료가 커버하는 것 vs 놓치는 것

✓ 항응고로 해결 가능

- 혈전 cascade (TF, thrombin) 차단
- Platelet aggregation 억제
- Endothelial TF activation 억제
- 정맥·동맥 혈전 예방

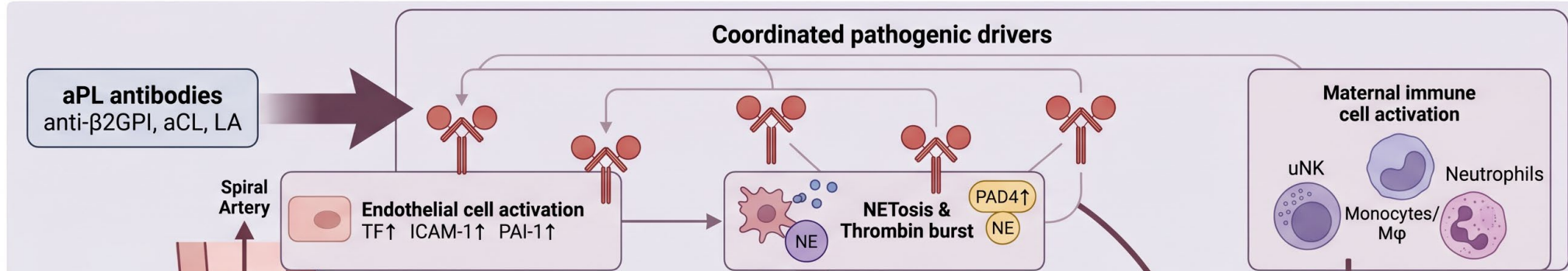
✗ 항응고로 해결 안 됨

- Complement C5a 경로 활성화
- Trophoblast 직접 독성 (ApoER2↓)
- NETosis → 염증·혈전 상호증폭
- Decidual immune dysregulation

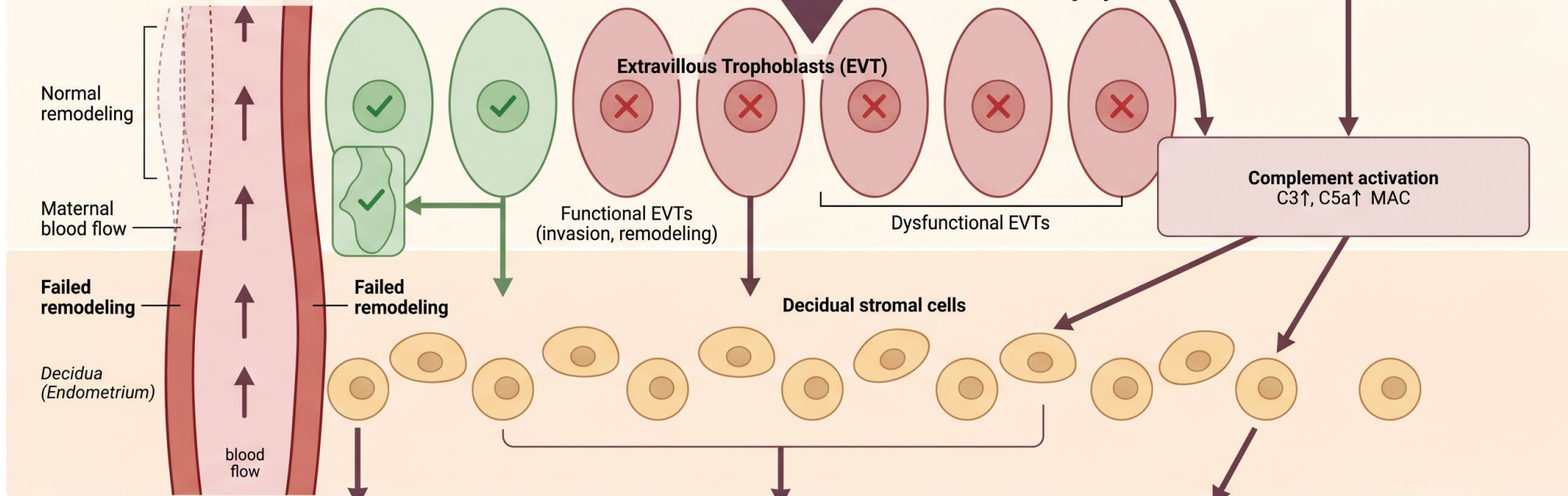
면역조절 치료의 출발점: 비혈전성 경로를 동시에 차단해야 20–30% 치료 실패를 줄일 수 있다.

Maternal-fetal interface: Where the Disease Happens

I. Maternal immune activation



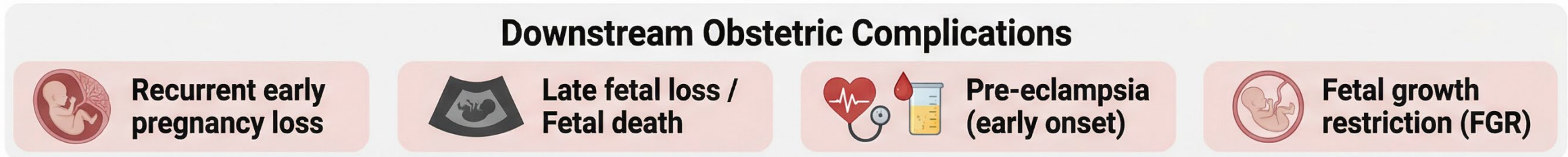
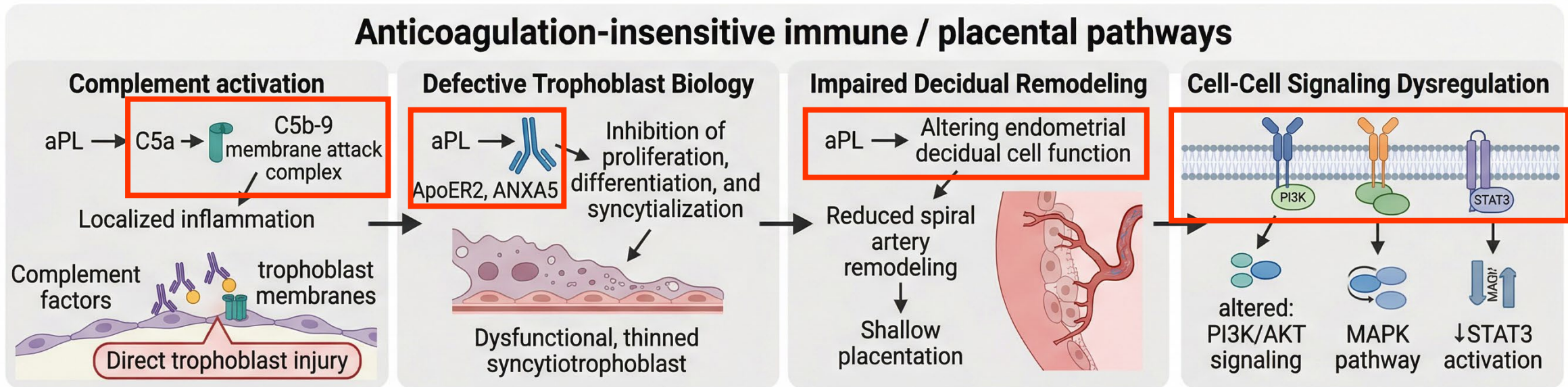
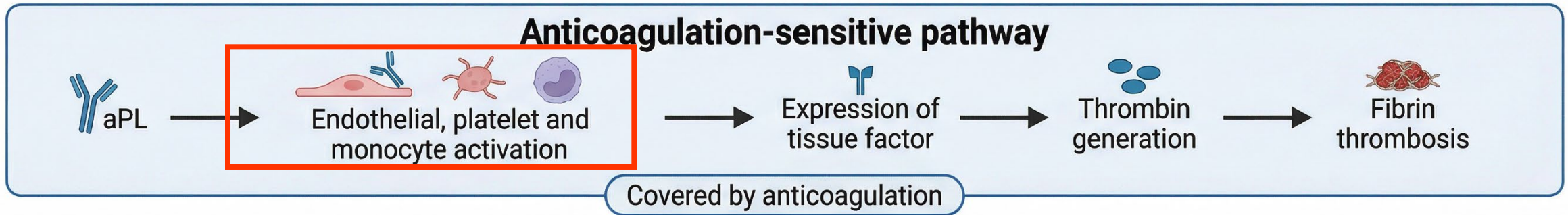
II. Maternal-fetal interface



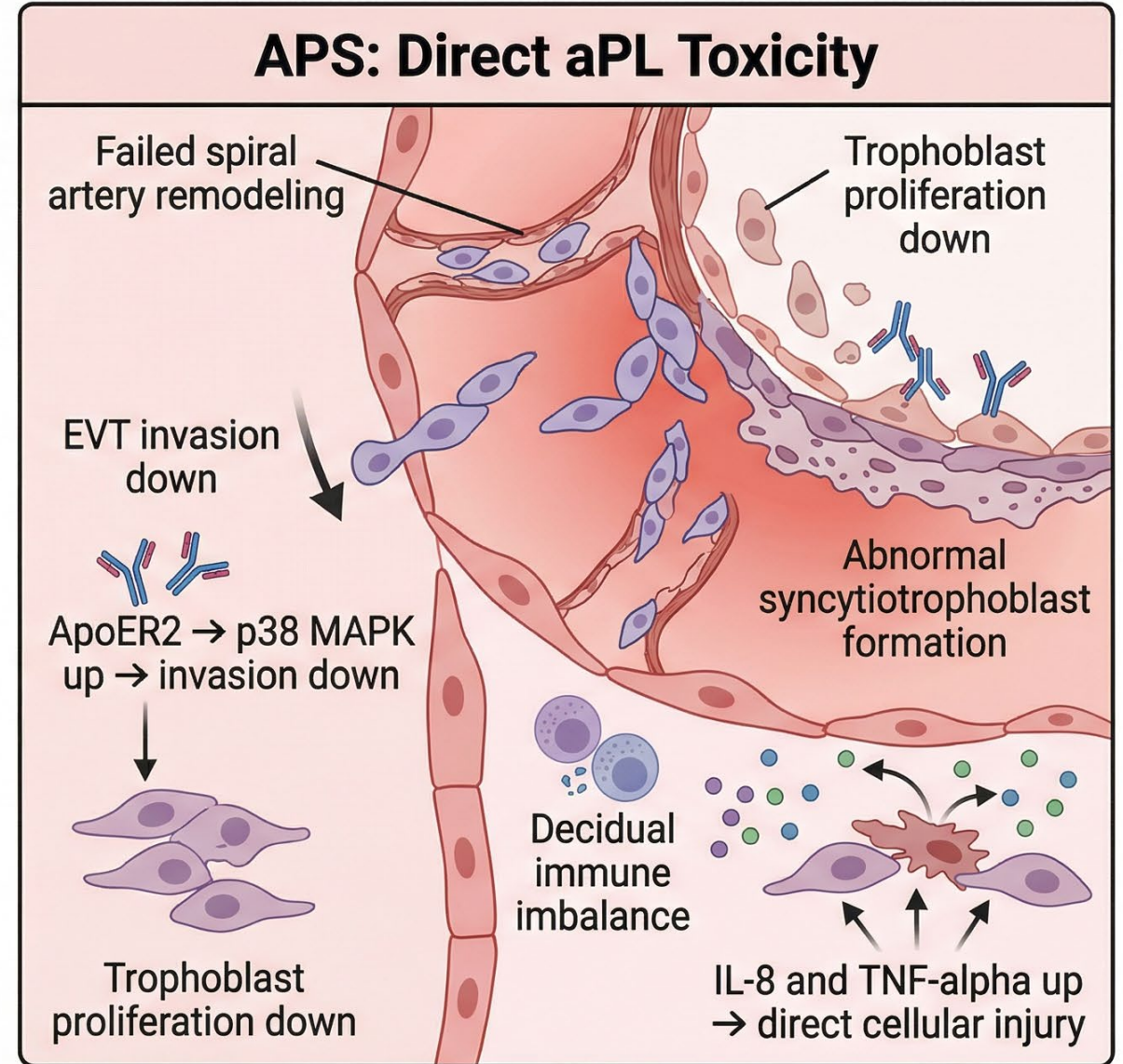
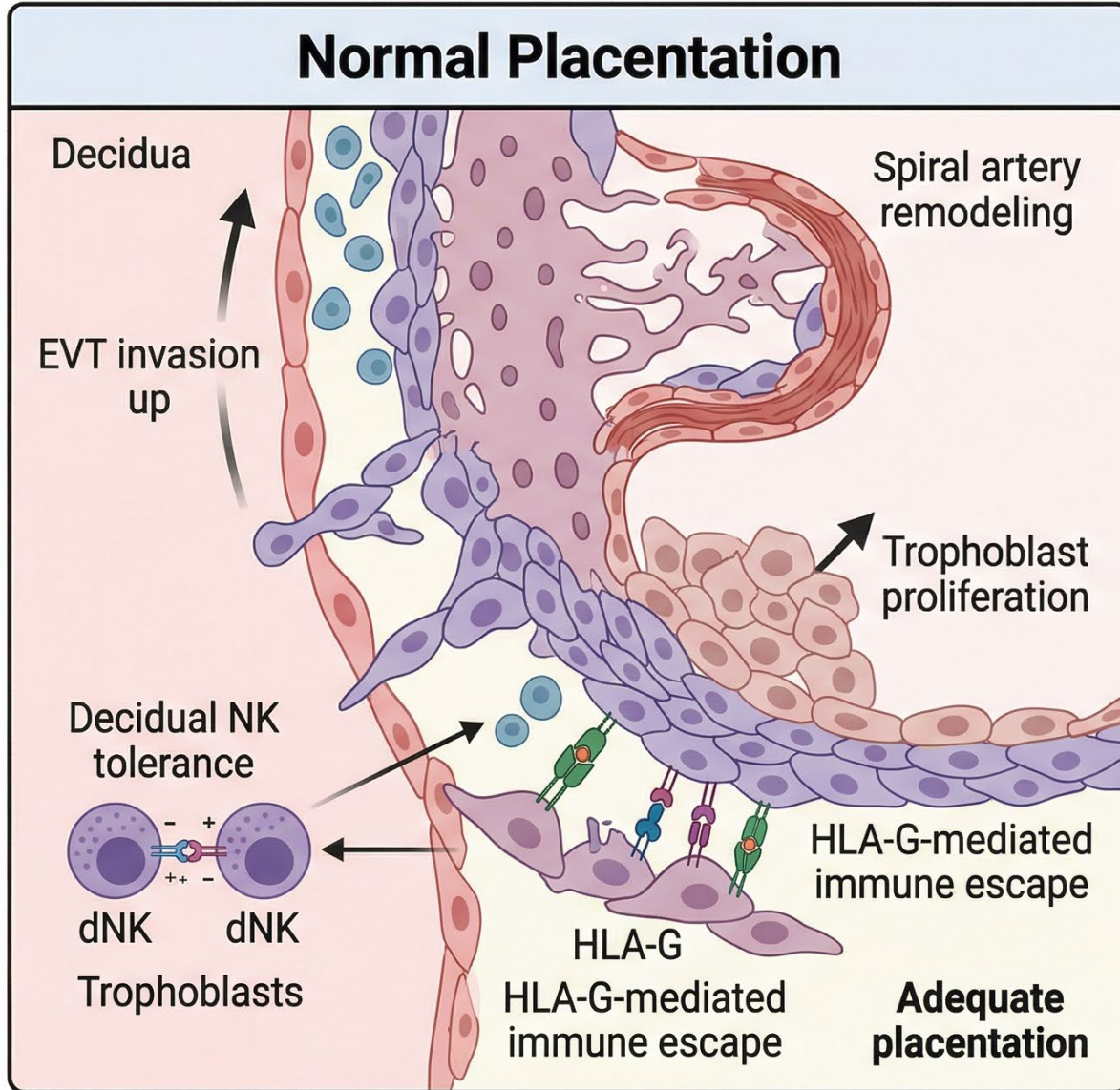
III. Placental dysfunction and pregnancy morbidity



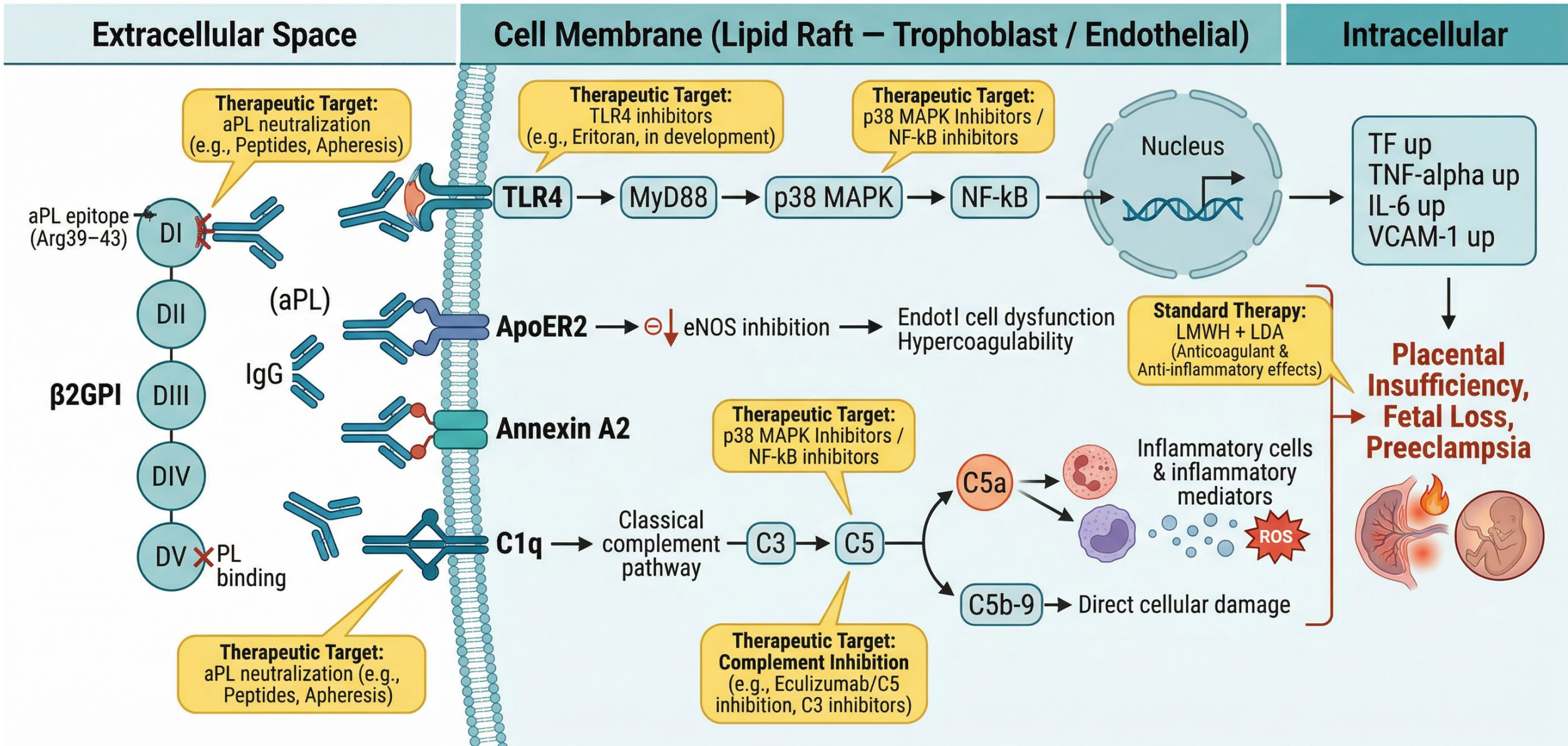
APS Pathogenesis: Where Anticoagulation Is Insufficient



Trophoblast Dysfunction – Beyond Thrombosis

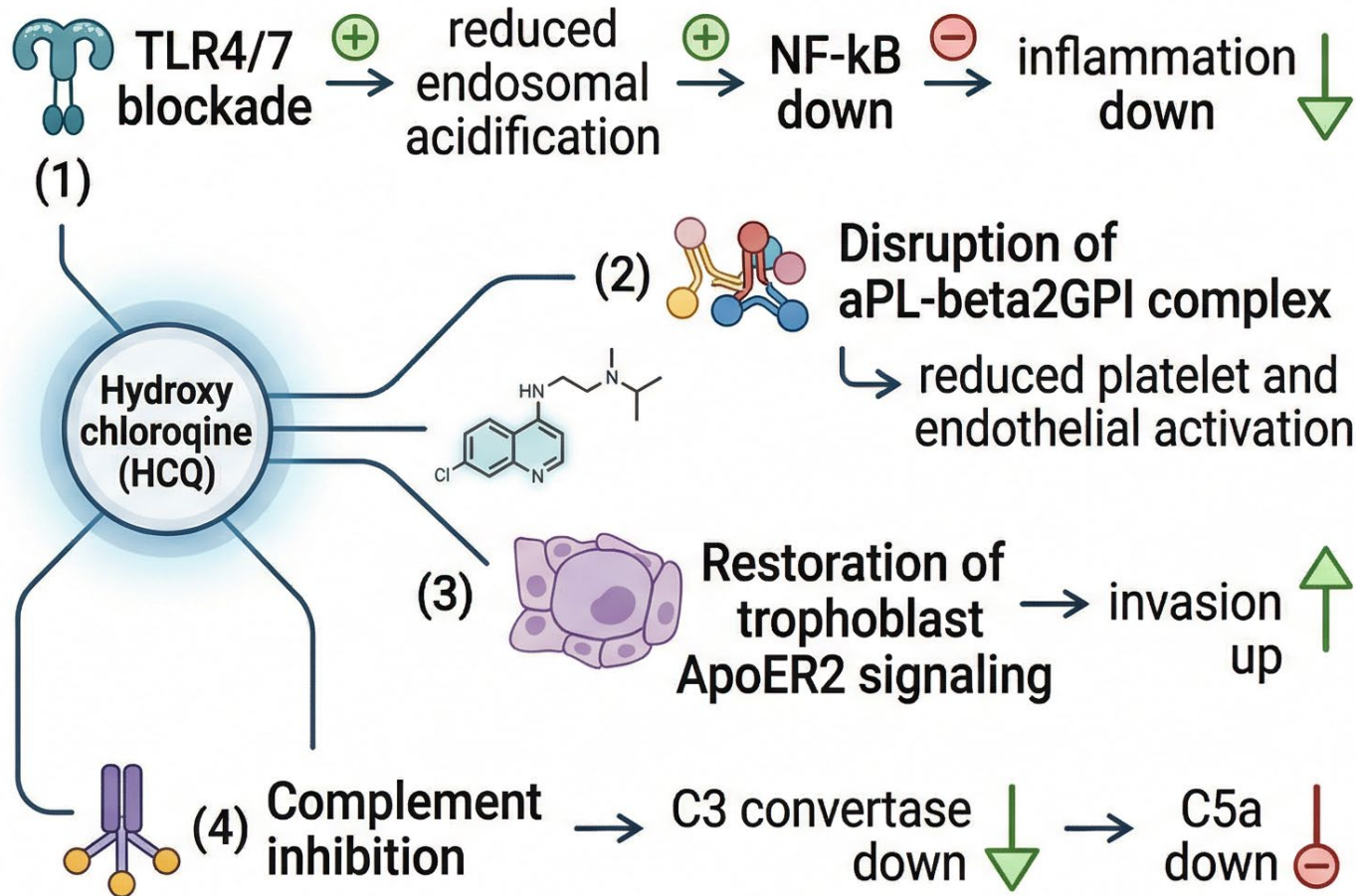


Immune Targets in APS pregnancy



Hydroxychloroquine (HCQ): Mechanism

Mechanisms of HCQ in Obstetric APS



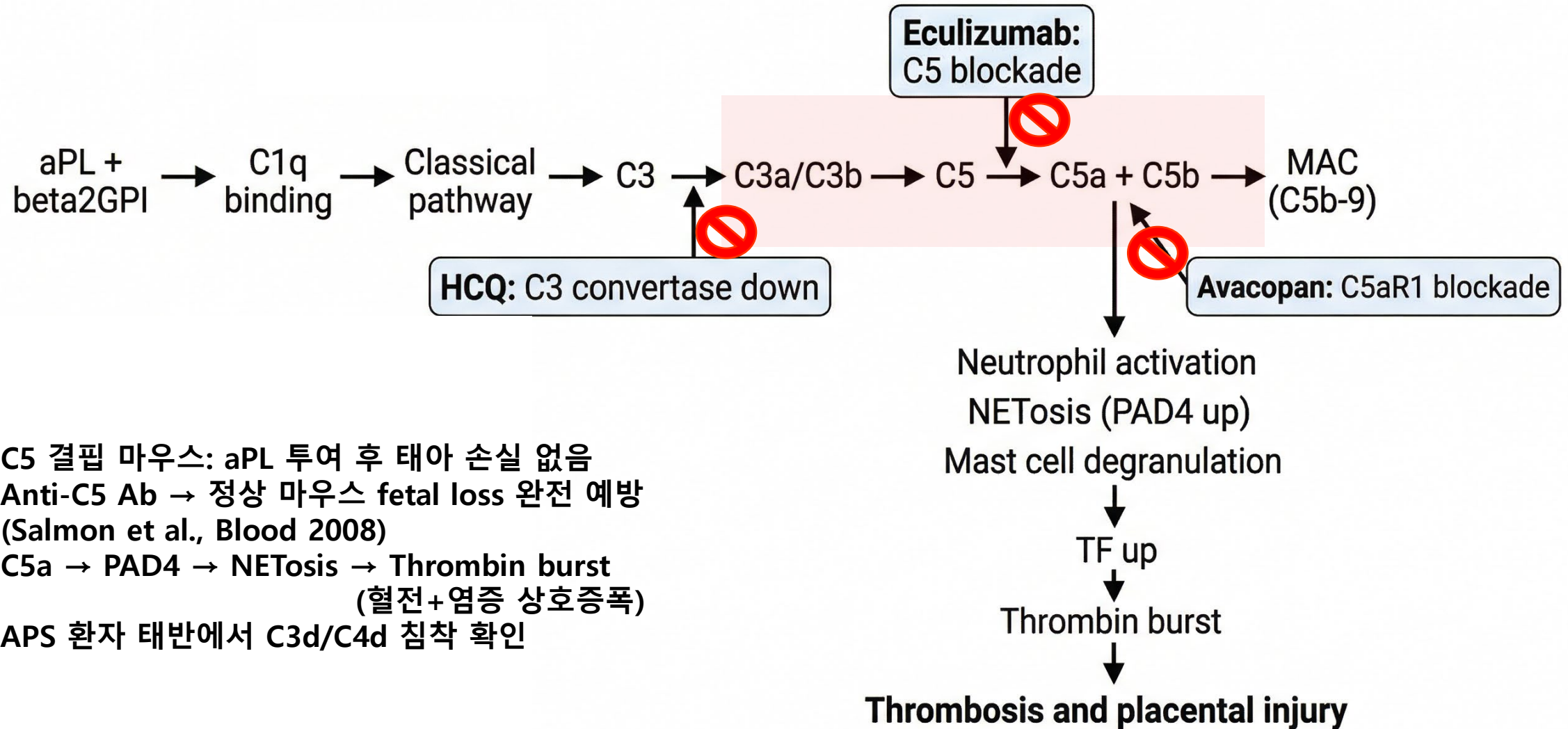
임상 적용:

- 용량: 200–400 mg/day
- (≤ 5 mg/kg/day 망막독성 예방)
- 시작 시점: 임신 전 or 임신 확인 즉시
- 적응: Refractory APS / SLE 동반 / Triple positive / 고위험 aPL
- 안전성: 임신·수유 중 안전 (FDA)

Hydroxychloroquine (HCQ): Evidence

연구	결과
Hu Z, et al. J Clin Med. 2023 (Systematic review and meta-analysis, 1,764 pregnancies)	루프스 활성화도 ↓ (RR 0.74), 조기 전자간증 ↓
Hooper A, et al. Am J Reprod Immunol. 2023 (Systematic review, 316 pregnancies)	Refractory APS에서 HCQ 추가 시 임신 손실 ↓ (대규모 RCT 부재 확인)
Fierro JJ, et al. Rheumatol Int. 2024 (Review)	Refractory obstetric APS에서 HCQ의 다기전 보호 효과
Gerde M, et al. Thromb Res. 2021 (Retrospective cohort)	Refractory primary OAPS: HCQ+LMWH+LDA vs LMWH+LDA → 임신 성공률 ↑
Mekinian A, et al. Arthritis Rheumatol. 2015 (Retrospective analysis)	Refractory APS → HCQ 추가 후 LB 65%
진행 중 RCT: HIBISCUS, HYDROSAPL, HYPATIA	3개 RCT 현재 진행 중

Complement Inhibition: Rationale



- C5 결핍 마우스: aPL 투여 후 태아 손실 없음
- Anti-C5 Ab → 정상 마우스 fetal loss 완전 예방 (Salmon et al., Blood 2008)
- C5a → PAD4 → NETosis → Thrombin burst (혈전+염증 상호증폭)
- APS 환자 태반에서 C3d/C4d 침착 확인

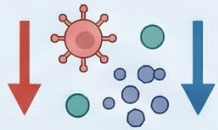
Complement Inhibition: Agents

약제	기전	현황
Eculizumab	Anti-C5 mAb	Catastrophic APS-refractory APS 에서 증례 보고. Alijotas-Reig 2022: 선택적 사용 권고
Avacopan	C5aR1 blocker	ANCA vasculitis RCT 성공. APS 임신 연구 없음
C1-inhinitor	Classical pathway	Hereditary Angioedema (유전성 혈관부종)에서 치료제로 임신 시 사용경험 있음. APS 적응 데이터 없음

Other Immunomodulators: Overview

Low-dose Steroids (Prednisolone)

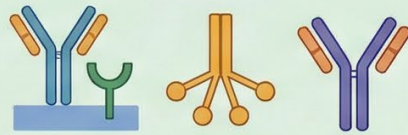
Mechanism



Broad anti-inflammatory effect; decreases decidual inflammation, IL-6, TNF-alpha

IVIG

Mechanism



Fc receptor blockade, complement modulation, anti-idiotypic antibodies

Statins (Pravastatin, Simvastatin)

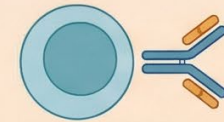
Mechanism



Immunomodulatory, anti-inflammatory, antioxidant; **promotes endothelial stability and trophoblast function**

Rituximab

Mechanism



Anti-CD20 monoclonal antibody; depletes CD20+ B cells, reducing antibody production

Other Immunomodulators: Steroids, IVIG, Statins, Rituximab

약제	주요 근거	ACR 2023 권고	임신 안전성
Low-dose Steroids (Prednisolone)	Bramham K, Blood 2011 — 1st trimester prednisolone in refractory APS	⚠ 추가 강력 권고하지 않음 (근거 없음)	단기·저용량은 가능하나 합병증 주의
IVIG	Branch DW, AJOG 2000 (pilot RCT — benefit 불명확) Mekinian 2023: rituximab·pravastatin 병합 시 → live birth(LB) 62.5% ↑	⚠ 조건부 권고하지 않음 (highly selected cases만 고려)	임신 중 사용 가능 안전성 비교적 양호
Pravastatin	Lefkou E, J Clin Invest 2016 — 태반 혈역학 ↑, 산모 태아 예후 ↑ Alijotas-Reig SR 2022 — LB 100% (n=19)	언급 없음 (연구 단계)	기존 안정성 논란 → 최근 재평가 긍정적 APCH trial 진행 중
Rituximab (anti-CD20)	CAPS registry 후향적 성공 증례 aPL 역가 유의하게 감소	CAPS·refractory에서 고려 가능	⚠ 임신 중 사용 주의 (신생아 B세포 고갈) → 임신 전 사용 권장 (마지막 투여 후 6개월 후 임신)

Pravastatin이 현재 근거 대비 가장 긍정적인 재평가를 받고 있고, Rituximab은 임신 전에만, IVIG와 Steroid는 highly selected case에만 제한적으로 고려.

2023 ACR/EULAR Classification Criteria

Entry criterion

At least one positive antiphospholipid antibody test within 3 years of antiphospholipid antibody-associated clinical criterion



Clinical domains + Laboratory domains

Venous Thromboembolism
(Macrovascular venous)

1-3 points

Arterial Thrombosis
(Macrovascular arterial)

2-4 points

Obstetric APS
(Obstetric complications)

1-4 points

Microvascular APS
(Small vessel involvement)

2 points

Cardiac Valve Disease
(Valvular involvement)

2-4 points

Hematologic APS
(Cytopenias)

2 points

**Lupus Anticoagulant (LA)
Functional Assay**

1-7 points

**Anti-cardiolipin / Anti- β 2GPI Antibodies
(IgG/IgM)**

1-5 points

NEW

When are points higher?

- **Venous:** Recurrent vs single
- **Arterial:** Multiple vs single artery
- **Lab:** Strong LA test vs weak/medium
- **Antibodies:** High vs low titer aCL/ $\alpha\beta$ 2GPI

Classification rule Classification: Clinical score \geq 3 points + Laboratory score \geq 3 points \rightarrow Classification as APS

Comparison of Classifications in APS: 2006 vs 2023

	Sydney (revised Sapporo) 2006	ACR/EULAR 2023
Entry Criterion	None	aPL 양성 \geq 1회, 임상기준이 3년 이내 존재해야 함
Basic structure	임상 1개 + 검사실 1개 충족	Entry + weighted score (clinical + lab, 1-7점)
Clinical domain	Thrombosis Pregnancy complication	6개 domain: 정맥 혈전, 동맥혈전, 미세혈관, 산과, 심장판막, 혈액학적 질환
Obstetric APS	<ul style="list-style-type: none"> • 3회이상 <10주 유산 • \geq 10주 fetal death • <34주 severe PE/FGR 	Obstetric domain 내 중증도, 시기별 가중치 부여 (최고 level D=4점)
미세혈관 혈전증	명시적 비중 낮음	독립 도메인으로 포함
Lab profile	LA, aCL, anti- β 2GPI (지속성 여부)	Same tests, but LA + Solid-phase assay 역가, 지속성에 따라 가중치를 차등 Triple positive \rightarrow 가장 높은 점수
민감도/특이도	민감도 99% , 특이도 86%	민감도 84%, 특이도 99%

2023 ACR/EULAR 기준은 연구용 분류기준 – 임상 진단 기준을 대체하지 않으며, 음성이어도 임상적으로 APS 의심 시 치료 배제 불가

Why changed: Sydney 2006 → ACR/EULAR 2023

왜 기준이 바뀌었나? Sapporo/Sydney 기준의 한계 → 임상에서 과잉 분류(overclassification) 문제

Sydney (revised Sapporo) 2006		ACR/EULAR 2023
<p>Binary (Yes/No 구조) aPL 양성이면 모두 동일하게 분류 → (ex, LA 단독 = Triple positive 동급)</p>	<p>▶ 개선</p>	<p>가중치 점수제 (Weighted) 임상, 검사 각 항목에 1-7점 부여 → aPL 조합, 중증도별 위험도를 반영</p>
<p>Obstetric criteria 단순 Pregnancy loss 횟수만 중요 → 전자간증 중증도, 태반병리 미반영</p>		<p>Obstetric domain 세분화 Pregnancy loss 시기, 횟수, 전자간증 중증도 태반병리 포함 → 차등 점수</p>
<p>Specificity 86% 비APS 질환이 포함될 가능성 → 불필요한 항응고 치료 위험</p>		<p>Specificity 99% 비APS 감별 정밀도 향상 → 치료 개인화 근거 강화</p>

★ Obstetric domain (2023): severe PE + Placental insufficiency = Level D (최고 점수 4점)

→ 산과 임상에서 가장 중요한 변화

★ Sensitivity는 다소 감소했지만 Specificity 99%로 → '진짜 APS'를 가려내 치료의 개인화가 가능해짐

Risk Stratification and Treatment

aPL Profile	위험도	주요 기전	치료 전략
Single positive 저역가·일시적	Low	· 혈전 경로 약한 활성화 → Aspirin 단독으로 충분	LDA + LMWH (예방용량) · 면역조절제 불필요
LA 단독 양성 or aCL IgG 고역가	Moderate	· TLR4·ApoER2 활성화 ↑ · Complement 경도 활성화	LDA + LMWH + HCQ 고려
Triple / Double positive	High	· Complement C5a ↑ ↑ · NETosis · Trophoblast 직접 독성 · B세포 과활성	LDA + LMWH (치료용량) + HCQ 강력 권장
Refractory (≥2회 표준치료 실패)	Very High	· 다경로 동시 활성화 → 단일 타겟 차단 불충분	+ Pravastatin 또는 IVIG · 임신 전 Rituximab 고려
Catastrophic APS / 최중증	Critical	· Complement 폭발적 활성화 · MAC·다발성 혈전·장기부전	Eculizumab + Plasmapheresis + 스테로이드

aPL profile × 임상 증상 × 치료 실패력
→ 3가지를 조합해야 위험도 분층이 완성된다. 단일 항체 양성만으로 판단하지 말 것.

Treatment Algorithm: Step-up Immunomodulation

1st Line — All Obstetric APS

LDA + LMWH

Layer 1 — Refractory / SLE / High-risk aPL

+ HCQ

ACR 2023 cond. rec.

Layer 2 — Refractory to HCQ

+ Low-dose Pred
+ Pravastatin

Exploratory

Layer 3 — Highly Selected

+ IVIG
+ PEX

ACR 2023 cond. rec. against

↓ Risk: Thromboembolism

Layer 4 — CAPS / Life-Threatening

Eculizumab
+ Plasmapheresis

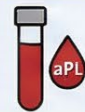
↓ Risk: Infection

Case Reports

Key Principles for Treatment Progression



1. Number of prior failures



2. aPL Profile (e.g., Triple > High Titer)



3. Concurrent SLE / Autoimmunity



4. Prior thrombotic events

Practical Management: Maternal-fetal surveillance

위험군	임신 전/초기 전략	임신 중 모니터링	분만·산후 전략
Low risk	preconception counseling aPL profile 재확인 LDA 시작 고려	기본 감시: 혈압/단백뇨, 기본 혈액검사, 성장 초음파 중심 추적	일반적인 산과 계획 + 산후 혈전 위험 재평가
Moderate risk	LDA + prophylactic LMWH 시작, 초기부터 위험도 설명	혈압·단백뇨·CBC/renal/liver function, 주기적인 성장초음파, uterine/umbilical artery Doppler	분만 시기 개별화, 산후 thromboprophylaxis 적극 고려
High risk	LDA + LMWH 를 기본으로, 혈전증 병력 있으면 therapeutic anticoagulation 고려; HCQ add-on 적극 고려	강화 감시: 2-4주 간격 성장초음파, uterine/umbilical artery Doppler, 필요 시 태아전자모니터감시/생물학계수검사, 산모 합병증 집중 추적	분만 전 anticoagulation 계획, 산욕기 최소 6주 항응고/혈전예방 을 강하게 고려
Refractory / Very high risk	다학제 접근, HCQ 우선 add-on , 이후 선택적 저용량 prednisolone(1분기 한정) , IVIG, pravastatin , 일부 극중증에서 complement-targeted rescue 고려	주 1회 이상 성장·Doppler·산모검사 필요 시 입원 기반 관리 분만 계획 미리 수립	분만 및 산후 계획을 미리 확정, 산욕기 혈전예방 강화, 장기 추적과 차기 임신 전략 재설계

Postpartum & Long-term Immunomodulation

시기	기간	핵심 관리 1	핵심 관리 2	핵심 관리 3
분만 직후	0-24h	LMWH 즉시 재개 (분만 4-6시간 후)	혈압·단백뇨 확인 산후 전자간증 주의	HCQ 유지 (수유 중 안전)
산후 초기	1-6주	LMWH 6주 유지 (혈전 고위험)	와파린 전환 (혈전 병력 여부)	HCQ 계속 유지 SLE 동반 시 필수
산후 추적	6주-6개월	aPL 재검 (12주 후 지속 양성 확인)	류마티스 추적 면역조절 지속 여부 결정	차기 임신 상담 위험도 재평가
장기 관리	6개월 이후	장기 HCQ 유지 (고위험 APS-SLE)	임신 전 Rituximab 고려 (aPL 역가 높을 때)	혈전 예방 전략 수립 전주기 항응고 여부 결정

APS 관리는 분만으로 끝나지 않으며,
면역조절의 연속성과 차기 임신 전 aPL 재평가가 장기 예후에 중요.

Unmet Needs & Future Directions



주제	현재 상태	핵심 내용	참고문헌
HCQ 시작 시점	3개 RCT 진행 중	임신 전 vs 임신 후 시작의 효과 차이 불명확. HYPATIA (다국가 RCT, placebo 대조), HYDROSAPL (프랑스 Phase II), HIBISCUS (혈전·산과 이차예방) — 결과 도출 시 next guideline 변경 예상	Schreiber K, et al. Semin Thromb Hemost. 2017;43:562 (HYPATIA protocol) Hooper A, et al. Am J Reprod Immunol. 2023;90:e13761
Complement 억제	Obstetric APS RCT 전무	전임상 근거 강력 (C5 결핍 마우스 태아 손실 없음). Eculizumab — CAPS 증례 수준. Avacopan (C5aR1 blocker) — ANCA 혈관염 RCT 성공 (ADVOCATE trial), obstetric APS 연구 없음	Salmon JE, et al. J Reprod Immunol. 2007;77:30 · Alijotas-Reig J, et al. Front Pharmacol. 2022;13:849692
개인화 / Biomarker	연구 단계	2023 ACR/EULAR criteria 가중치 점수 기반 위험 분층 → Domain I anti-β2GPI vs aCL 병원성 차이 규명 필요. Biomarker-guided therapy 개발 시급	Barbhaiya M, et al. Arthritis Rheumatol. 2023;75:1687
신규 타겟 — NETosis/PAD4	전임상 단계	PAD4 억제제 (GSK484 등) 동물모델 효과 확인. NETosis → TF ↑ → Thrombin burst 경로 차단. 임신 안전성 데이터 없음	Knight JS, et al. JCI. 2014;124:2963 · Redecha P, et al. Blood. 2008;112:2977
신규 타겟 — BTK 억제제	전임상 단계	B세포 활성화 + Platelet 동시 억제. aPL 생산 및 혈전 경로 동시 차단 가능성. 임신 안전성 미확립	Alijotas-Reig J, et al. J Clin Med. 2022;11:675
IMPACT trial ★ 결과 발표	Phase 2 결과 2025년 발표	Certolizumab pegol (anti-TNF, 태반 미통과) + LMWH + LDA. LA 양성 APS 51명. APO 발생률 18% (역사적 대조 37~44% 대비 유의하게 낮음). 생존 출산율 93%. 심각한 감염·루프스 악화 없음. 분만 주수 중앙값 36.5주 (과거 임신 24주 대비). → 염증 타겟 치료의 첫 번째 Phase 2 성공 사례	Branch DW, Kim MY, ..., Salmon JE. Ann Rheum Dis. 2025;84(6):1011–1

Hydroxychloroquine RCT Comparison in Obstetric APS

	HYPATIA	HYDROSAPL	HIBISCUS
Full name	HYdroxychloroquine to improve Pregnancy outcome in women with AnTIphospholipid Antibodies	Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary AntiPhosphoLipid syndrome	Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome
설계	다국가 RCT · 이중맹검 · Placebo 대조	프랑스 Phase II 다기관 · 이중맹검 · Placebo 대조	국제 다기관 (16개국 53개 센터) 후향적+전향적 복합 설계
대상	APS 또는 aPL 지속 양성 임산부 + 표준 치료 병행	원발성 APS 임산부 + LDA + LMWH 병행	원발성 APS (혈전성 + 산과성) · 임신 전후 포함
중재	HCQ (임신 전 시작 → 분만 후까지, 9개월) vs Placebo	HCQ 400 mg/day vs Placebo	HCQ vs Placebo (표준 항응고 치료 위에 add-on)
1차 평가변수	복합 산과 이환율: 조기 임신 손실 + 조산 (<34주) + 태반기능부전	합병증 없는 만삭 분만을 (live birth without adverse obstetric event)	혈전 및 산과 합병증의 이차 재발률
핵심 질문	임신 전 시작한 HCQ가 aPL 양성 임신의 전 반적 이환율을 낮추는가?	HCQ add-on이 원발성 APS에서 합병증 없는 만삭 분만을 높이는가?	HCQ가 혈전성·산과성 APS 모두의 재발을 동시에 예방하는가?

세 연구 공통점: 모두 LDA + LMWH 표준 치료 위에 HCQ add-on 효과 검증. 결과 발표 시 HCQ 시작 시점·적응증·용량에 관한 guideline 개정 예상.

Take-Home Messages



1. **핵심 전제:** APS 임신은 혈전질환만이 아니라 **면역-혈관 질환**이다.
2. **치료 격차:** LDA + LMWH는 필요하지만 **충분하지 않다**. 비혈전성 경로가 남아 있다.
3. **HCQ:** HCQ는 현재 **가장 근거가 많은 add-on 치료**이다. Refractory, SLE, triple positive에서 고려한다.
4. **위험도 :** 치료는 **aPL profile + 임상 사건 + 치료 실패력**으로 결정한다. 2023 ACR/EULAR는 **분류기준**이다.
5. **패러다임 전환:** 앞으로는 **혈전 차단뿐 아니라 염증 조절도** 중요하다. Biologics 가능성이 열리고 있다.

References



- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, 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.
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687–1702.
- Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258–70.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(6):330–9.
- Mulla MJ, Myrtolli K, Broşens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2009;62(2):96–111.
- Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2:ii46–50.
- Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood*. 2008;112(7):2977–86.
- Bertolaccini ML, Contento G, Lennen R, Sanna G, Blower PJ, Ma MT, et al. Complement inhibition by hydroxychloroquine prevents placental and fetal brain abnormalities in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2016;75:30–8.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117(25):6948–51.
- Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):122–7.
- Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest*. 2016;126(8):2933–40.
- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):498–502.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Llorba E, Gris JC. Treatment of refractory/high-risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Front Pharmacol*. 2022;13:849692.
- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, diagnosis and management of obstetric antiphospholipid syndrome: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2022;11(3):675.
- Gerde M, Ibarra E, Mac Kenzie R, Fernandez Suarez C, Heer C, Alvarez R, et al. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2021;206:104–10.
- Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. Effect of hydroxychloroquine on lupus activity, preeclampsia and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(2):485.
- Hooper A, Bacal V, Bedaiwy MA. Does adding hydroxychloroquine to empiric treatment improve the live birth rate in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome? A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(3):e13761.
- Fierro JJ, Velásquez-Berrió M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K, Cadavid JÁP. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int*. 2024;44(2):223–34.
- Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, et al. Hydroxychloroquine to improve pregnancy outcome in women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(6):562–71.
- Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: HYDROSAPL. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(7–8):598–604.
- Belizna C, Pregnolato F, Abad S, Alijotas-Reig J, Amital H, Amoura Z, et al. HIBISCUS: hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1153–68.
- Schreiber K, Hunt BJ. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood*. 2024;143(9):757–68.
- Kim YM, Sung JH, Cha HH, Oh SY. Hydroxychloroquine in obstetrics: potential implications of the prophylactic use of hydroxychloroquine for placental insufficiency during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2024;67(4):433.
- Branch DW, Kim MY, Guerra MM, Worden J, Laskin CA, DeSancho MT, et al. Certolizumab pegol to prevent adverse pregnancy outcomes in patients with antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant (IMPACT): results of a prospective, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):1011–22.

경청해 주셔서 감사합니다.

Immune Targets in APS pregnancy (2)

