

Richtlijn behandeling van primaire en secundaire antifosfolipiden syndroom tijdens zwangerschap

Dr. K. de Leeuw, klinisch immunoloog, UMCG
Prof. dr. K. Meijer, hematoloog, UMCG
Dr. M. Franssen, gynaecoloog, UMCG

Richtlijn behandeling van primaire en secundaire antifosfolipiden syndroom tijdens zwangerschap

Doel van de richtlijn

Beschrijven van de behandeling van primaire en secundaire antifosfolipiden syndroom tijdens de zwangerschap. Waarbij de volgende uitkomstmaten zijn geëvalueerd:

1. Zwangerschapsbehoud
2. Voorkomen van veneuze trombose bij zwangere APS patiënt en in kraambed

Definitie en kennisdomein

Definitie

Het antifosfolipidensyndroom (APS) is een auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van antifosfolipiden antistoffen in bloed van patiënten in combinatie met trombotische complicaties in arteriën of venen, of met zwangerschap gerelateerde complicaties. De diagnose wordt gesteld op basis van classificerende criteria (Sapporo criteria), die in 2006 gerevisieerd zijn (Sydney criteria).⁽¹⁾ Er moet voldaan zijn aan tenminste 1 klinisch en tenminste 1 labcriterium, zie tabel 1.

Tabel 1. Classificatie criteria antifosfolipidensyndroom (APS)⁽¹⁾

Klinisch criterium

Obstetrische APS	- 1 of meer onverklaarde foetale sterfte \geq 10 weken - 1 of meer vroeggeboorte < 34 weken op basis van ernstige pre-eclampsie of ernstige placenta-insufficiënte - 3 of meer opeenvolgende spontane abortus < 10 weken
Vasculaire trombose	- 1 of meer veneuze thrombose - 1 of meer arteriële thrombose - 1 of meer episode van kleine vaten thrombose (thrombotische micro-angiopathie) zonder tekenen van vasculitis

Laboratorium criteria (NB afwijkingen moeten aanwezig zijn op 2 onafhankelijke tijdstippen met een interval van minimaal 12 weken)

Lupus anticoagulans	Positief bepaald volgens internationale richtlijnen (International Society on Thrombosis and Hemostasis) ⁽²⁾
Anti-cardiolipiden antistoffen	IgG >24 U/ml of IgM >30 U/ml
Anti- β 2 glycoproteine antistoffen	IgG > 18 U/ml of IgM > 6 U/ml (99 ^{ste} percentiel in ons laboratorium)

Andere symptomen die voor kunnen komen bij APS zijn: trombopenie, huidafwijkingen (livedo reticularis), hartklepafwijkingen en nefropathie met hypertensie en proteïnurie.

Als er geen onderliggende auto-immuunziekte aanwezig is, spreekt men over een **primair APS**. Echter in veel gevallen is er wel een auto-immuunziekte aanwezig, zoals systemische lupus erythematoses (SLE), en wordt er gesproken over een **secundair APS**.

Voorkomen

De voor de APS kenmerkende antifosfolipiden antistoffen zijn te vinden in 1-5% van de bevolking, maar nemen toe met de leeftijd en het bestaan van een chronische ziekte. De aanwezigheid van antistoffen alleen hoeft dus geen symptomen te geven. APS zelf komt vooral voor bij jonge mensen

en veel meer bij vrouwen dan bij mannen (8 van de 10 patiënten is vrouw). De incidentie van primaire APS is niet exact bekend, maar wordt geschat op 5:100.000.⁽³⁾ Bij SLE stijgt de prevalentie van anti-cardiolipiden antistoffen en lupus anticoagulans tot 40%. Echter maar 10% heeft ook daadwerkelijk een secundair APS.⁽⁴⁾ Echter wanneer SLE patiënten met positieve antifosfolipiden 20 jaar vervolgd worden, blijkt dit percentage aanzienlijk hoger namelijk 40-70%.⁽⁵⁾

Zwangerschapsbehoud

Zonder behandeling eindigt slechts 20% van de zwangerschappen bij vrouwen met antifosfolipiden antistoffen succesvol. Zoals te verwachten is de hoeksteen van de behandeling antistolling. Dankzij de combinatie van lage dosis aspirine (1dd80mg) en laagmoleculair-gewicht heparine (LMWH) resulteert nu ongeveer 54-80% in een succesvolle zwangerschap, zoals beschreven in een recent uitgebreide systematische review in het kader van de Amerikaanse richtlijnen.⁽⁶⁾ Er is ook een Cochrane analyse over dit onderwerp, maar deze is enigszins verouderd.⁽⁷⁾

Patiënten met positieve antifosfolipiden antistoffen hebben niet allemaal hetzelfde risico op obstetrische complicaties. Er zijn steeds meer factoren bekend die geassocieerd zijn met een hoger risico, zie tabel 2.⁽⁸⁾

Tabel 2. Factoren geassocieerd met een hoger risico op obstetrische complicaties

-
- Lupus anticoagulans
 - Aanwezigheid van meer dan één antifosfolipiden, vooral triple positiviteit
 - Hoge spiegel van antifosfolipiden IgG (vergeleken met IgM)
 - Eerdere trombose
 - Eerdere obstetrische complicaties
 - Aanwezigheid van systeemziekte (dus secundaire APS)
-

Beleid

Preconceptioneel

Afhankelijk van ziektebeeld (primaire versus secundaire APS) zal preconceptioneel advies plaats vinden op respectievelijk de poli stollingsziekten dan wel systeemziekten. Uiteraard vindt bij alle patiënten ook een preconceptioneel advies plaats via gynaecologie.

Poli stollingsziekten bij primaire APS

- advies ten aanzien van antistolling: wat en wanneer starten (zie tabel 3 en 4 en het flowschema). Uitgebreidere informatie wordt ook beschreven in het protocol '[Tromboseprofylaxe in de obstetrie](#)' op www.hematologiegroningen.nl

Poli systeemziekten bij secundaire APS

- advies ten aanzien van antistolling: wat en wanneer starten (zie tabel 3 en 4 en het flowschema). Uitgebreidere informatie wordt ook beschreven in het protocol '[Tromboseprofylaxe in de obstetrie](#)' op www.hematologiegroningen.nl

- Eventueel aanpassen of staken van mogelijk teratogene medicatie, zie ook protocol "[SLE en Zwangerschap](#)" op DocPortal

- Overweeg te starten met hydroxychloroquine als patiënte dit nog niet heeft

- Minimaal 6 maanden remissie van systeemziekte vóór de conceptie. Activiteit van de ziekte aan het begin van de zwangerschap is sterkt gecorreleerd met kans op exacerbatie (15-60%) in de zwangerschap.

- Bespreek risico's van systeemziekte voor moeder en kind (denk hierbij aan SSA antistoffen)

Poli gynaecologie

- Bespreek risico's van APS voor moeder en kind.

- Eventueel aanpassen of staken van mogelijk teratogene medicatie i.o.m. reumatoloog

- Beperk gebruik van NSAID's. Probeer gebruik na AD 28 wk te vermijden
- Aanwezigheid van anti-SSA en anti-SSB zijn gerelateerd aan het optreden van neonatale lupus erythematodes en congenitale AV-geleidingsstoornissen. Incidentie: 1%. Incidentie na al eenmalig optreden van neonatale lupus: 19%.

Behandeling ten behoeve van zwangerschapsbehoud

Tabel 3 vermeldt de voorgestelde behandeling voor zwangerschapsbehoud voor diverse klinische scenario's.

De uiteindelijke voorgestelde behandeling per patiëntencategorie voor zwangerschapsbehoud en het voorkomen van veneuze thrombose in het kraambed is weergegeven in het flowschema (zie conclusie).

Tabel 3. Bewijs per patiëntencategorie en per behandeling met als uitkomst zwangerschapsbehoud

Patiëntencategorie	Behandeling	Evidence
Aanwezigheid antistoffen maar geen kliniek (geen thrombose of obstetrische complicaties)	Geen	Nut van aspirine is niet bewezen. ⁽⁹⁾
Obstetrische APS	- Acetylsalicylzuur 1dd80mg vanaf 8-10 weken tot 36 weken én - Profylactische dosering LMWH vanaf positieve hartactie <u>Tot 6 weken post partum:</u> - Profylactische dosering LMWH	Weinig direct bewijs, maar wel aanwijzingen in aantal RCTs met enkele beperkingen. Deze behandeling wordt ook zo geadviseerd in Amerikaanse richtlijn (ACCP 2012). ⁽⁶⁾
Refractaire obstetrische APS	Op individuele basis	Weinig 'evidence'. Opties zijn: - toevoegen hydroxychloroquine ^(10, 11) - therapeutische dosering LMWH. Echter alleen expert opinion. ⁽¹²⁾
APS met eenmalig thrombose in het verleden	- Acetylsalicylzuur 1dd80mg vanaf 8-10 weken tot 36 weken én - Profylactische dosering LMWH <u>Tot 6 weken post partum:</u> - Profylactische dosering LMWH	Conform Amerikaanse richtlijn. ⁽⁶⁾
APS met indicatie voor langdurig antistolling (bijv recidiverende thrombose)	- Acetylsalicylzuur 1dd80mg vanaf 8-10 weken tot 36 weken én - Therapeutische dosering LMWH	Conform Amerikaanse richtlijn. ⁽⁶⁾
Secundaire APS in het kader van SLE (en andere systeemziekten)	- Zoals hierboven én - Toevoegen hydroxychloroquine 2dd200mg indien patiënt dit nog niet gebruikt - Multidisciplinaire behandeling	Hydroxychloroquine heeft naast vaker zwangerschapsbehoud meerdere bewezen gunstige effecten op SLE, zoals ziekte-activiteit, aantal relapsen en mogelijk ook thrombose. ⁽¹³⁻¹⁶⁾

Achtergrond bij tabel 3

Indien er alleen positieve antifosfolipiden antistoffen zijn aangetoond, maar er geen kliniek is, spreekt men dus niet van een APS. In deze situatie is het nut van lage dosering aspirine of een andere therapie onvoldoende bewezen. In bepaalde situaties (zoals een vrouw op leeftijd, aanwezigheid van risicofactoren als genoemd in tabel 2) kan desalniettemin overwogen worden om de patiënte te behandelen met een lage dosering aspirine.⁽⁹⁾

Zoals hierboven genoemd is, hoewel de kwaliteit van de individuele onderzoeken niet altijd even hoog, redelijkerwijs bewezen dat de behandeling met lage dosering aspirine en LMWH de kans op obstetrische complicaties bij APS vermindert. ^(6, 7, 17)

Het nut van hydroxychloroquine is minder duidelijk. Echter er komt steeds meer bewijs, van zowel in vitro als retrospectieve studies, dat hydroxychloroquine de kans op thrombose en obstetrische complicaties verkleint. ^(10, 14, 18) Mogelijk wordt dit effect onder andere bewerkstelligd door het feit dat hydroxychloroquine de spiegels van de antifosfolipiden verlaagd. ^(19, 20) Ook in vitro worden er allerlei anti-thrombotische effecten van hydroxychloroquine gezien. ⁽¹⁸⁾ In primaire APS is er echter maar weinig data bekend. Er is 1 kleine prospectieve niet-gerandomiseerde studie (met 20 patiënten in elke groep) die een beschermend effect van hydroxychloroquine heeft aangetoond. ⁽¹¹⁾ In een recente Europese multicenter studie is gebleken dat hydroxychloroquine de kans op een succesvolle zwangerschap vergroot vooral bij patiënten met refractaire obstetrische APS. ⁽¹⁰⁾ Hoewel dit nog niet prospectief bevestigd is, is het advies om bij vrouwen met refractaire obstetrische APS bij wie dus de conventionele therapie niet heeft geholpen bij de volgende zwangerschap hydroxychloroquine toe te voegen. Mede gezien het feit dat er weinig bijwerkingen van hydroxychloroquine zijn.

Een zwangere patiënte met secundaire APS in het kader van een SLE moet in ieder geval behandeld worden met hydroxychloroquine, tenzij er contra-indicaties zijn. Tegenwoordig wordt namelijk geadviseerd elke SLE patiënt, ook buiten de zwangerschap, te behandelen met hydroxychloroquine omdat hierdoor de prognose verbetert, er minder relapsen (in het bijzonder nefritis) optreden en de incidentie van thrombose lager wordt. ⁽¹⁶⁾ Het verkleinen van de kans op thrombose bij SLE patiënten is vooral retrospectief aangetoond, maar het is ook op één observationeel prospectief cohort onderzoek ⁽¹⁵⁾ en 1 'nested case-control' onderzoek ⁽¹³⁾ gebaseerd.

Voor de toepassing van corticosteroiden, intraveneuze immunoglobulines en plasmaferese ter voorkoming van zwangerschapscomplicaties is het nut onvoldoende bewezen. Bovendien geven corticosteroiden eerder een toename van zwangerschapscomplicaties, zoals pre-eclampsie en diabetes gravidarum. Er zijn echter experts die deze middelen voorschrijven aan patiënte met refractaire obstetrische APS. ⁽⁸⁾ Ons advies is om dit alleen voor te schrijven in onderzoeksverband.

Behandeling voor het voorkomen van veneuze thrombose bij zwangere APS patiënt en in kraambed

In deze paragraaf wordt aangegeven welke patiënten in het kraambed nog behandeld zouden moeten worden met LMWH om thrombose te voorkomen. Hierover is maar weinig 'evidence' aanwezig. Logischerwijs moeten de patiënten met een verhoogd risico op thrombose behandeling krijgen. Dit blijkt wel het geval te zijn voor patiënten met obstetrische APS. ⁽²¹⁾ Om die reden is het advies om deze patiënten tot 6 weken post partum te behandelen met een therapeutische dosering LMWH (zie ook flowschema). Bij patiënten die al voor de zwangerschap therapeutisch ontstond werden, moet dit uiteraard gecontinueerd worden, ook in het kraambed (zie ook protocol '[Tromboseprofyaxe in de obstetrie](#)' op www.hematologiegroningen.nl).

Aandachtspunten op polikliniek tijdens zwangerschap

Poli stollingsziekten:

- controle gebruik antistolling
- controle bloeddruk

Poli systeemziekten:

- controle medicatie
- controle ziekteactiviteit onderliggende aandoening
- controle bloeddruk

Poli Obstetrie

- letten op groeivertraging, verslechtering van de foetale conditie

- indien anti-Ro/SSA en anti-La/SSB aanwezig of eerder kind met congenitaal hartblok (CHB), beoordelen foetale hartritme vanaf 16 wk à 2 wk.
- GUO (geavanceerd ultrageluid onderzoek)
- Bij secundaire APS, zoals SLE: bloedbeeld, nierfunctie en urinesediment geven indruk van eventuele activiteit van de systeemziekte

Anticonceptie

Zie protocol [tromboserisico en anticonceptie](#). Bij twijfel overleg met de hematoloog.

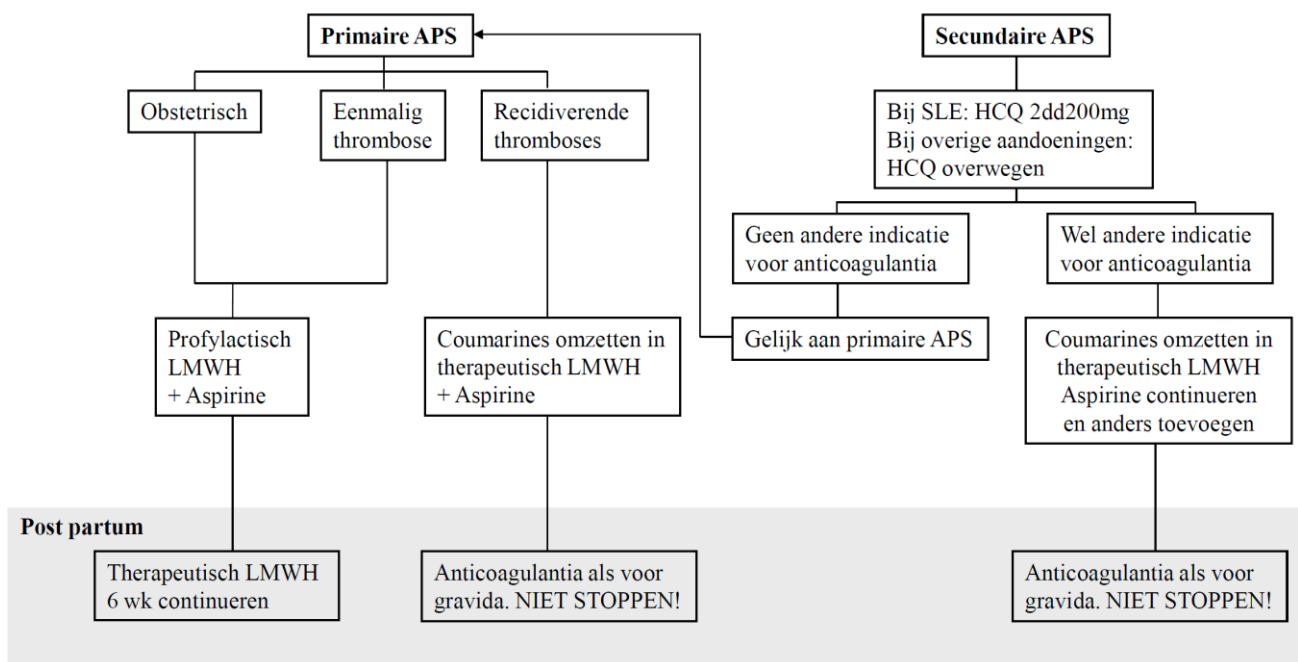
Conclusies en flowschema

In het flowschema zijn de diverse klinische situaties weergegeven met de bijbehorende behandelingschema's. In tabel 4 zijn de doseringen en de duur van de behandeling weergegeven.

Belangrijk is dat dit zeldzame ziektebeeld multidisciplinair behandeld moet worden.

Flowschema. Behandeling APS gedurende de zwangerschap in verschillende klinische situaties

APS; antifosfolipiden syndroom, SLE; systemische lupus erythematoses, HCQ; Hydroxychloroquine, LMWH; laagmoleculair gewicht heparine



Zie protocol: "[Antistolling UMCG](#)"

(zie ook richtlijn "[Tromboseprofylaxe in de obstetrie](#)")

Links:

[Protocol SLE obstetrie](#)

[Protocol Tromboseprofylaxe obstetrie](#)

[Protocol Tromboserisico en anticonceptie](#)

References

1. 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 Feb;4(2):295-306.
2. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, *et al.* Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. subcommittee on lupus Anticoagulant/Antiphospholipid antibody of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009 Oct;7(10):1737-40.
3. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:20-5.
4. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):195-7.
5. Biggoggero M, Meroni PL. The geoeidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A299-304.
6. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.
7. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2)(2):CD002859.
8. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L, Di Giacomo A, Rossi F, Acaia B, *et al.* Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Nov;10(11):1505-17.
9. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, *et al.* Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014 Mar;13(3):281-91.
10. 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 Jun;14(6):498-502.
11. Schmidt-Tanguy A, Voswinkel J, Henrion D, Subra JF, Loufrani L, Rohmer V, *et al.* Antithrombotic effects of hydroxychloroquine in primary antiphospholipid syndrome patients. *J Thromb Haemost.* 2013 Oct;11(10):1927-9.
12. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: The state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):6-17.
13. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, *et al.* The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010 Mar;62(3):863-8.
14. Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M, Julliac B, Gouyon JB, Dallay D, *et al.* Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: A descriptive cohort study. *Lupus.* 2015 Jun 16.
15. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, *et al.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(9):577-83.
16. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):20-8.
17. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;26(1):65-76.

18. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):358-62.
 19. Broder A, Putterman C. Hydroxychloroquine use is associated with lower odds of persistently positive antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2013 Jan;40(1):30-3.
 20. De Carolis S, Botta A, Salvi S, di Pasquo E, Del Sordo G, Garufi C, *et al.* Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment? *Autoimmun Rev.* 2015 Apr 29.
 21. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, *et al.* Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: The NOH-APS observational study. *Blood.* 2012 Mar 15;119(11):2624-32.
 22. Garcia D. and Ekran D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *NEJM* 2018;21:2010-2021.
-