

ANTIFOSFOLIPIDESYNDROOM EN ZWANGERSCHAP

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

Inhoudsopgave

<u>Omschrijving van het probleem</u>	1
<u>Analyse van de beschikbare kennis</u>	2
<u>Definitie</u>	2
<u>Voorkomen</u>	2
<u>Invloed van antifosfolipide antistoffen op zwangerschap</u>	3
<u>Beleid</u>	3
<u>Minimaal vereiste zorg, kernaanbevelingen</u>	5
<u>Literatuur</u>	6
<u>Colofon</u>	7
<u>Referenties</u>	8
<u>Disclaimer</u>	10

Omschrijving van het probleem

Het antifosfolipidesyndroom (APS) is een auto-immuunziekte die zowel primair - zonder samenhang met een andere systeemziekte - als secundair kan voorkomen.

Bij vrouwen die pre-eclampsie, foetale groeivertraging of vruchtdood hebben doorgemaakt worden vaker antifosfolipiden vastgesteld.

Analyse van de beschikbare kennis

Definitie

De diagnose antifosfolipidesyndroom wordt gesteld wanneer antifosfolipide-antistoffen worden aangetroffen (lupusanticoagulans = LAC en anticardiolipine = aCL) bij patiënten met veneuze of arteriële trombose, habituele abortus, onverklaarde foetale sterfte of ernstige pre-eclampsie of placenta-insufficiëntie leidend tot een bevalling onder de 34 weken (tabel 1)¹.

Er kunnen veel additionale ziekten voorkomen bij APS, maar deze zijn niet obligaat voor het stellen van de diagnose. Afwijkingen die kunnen voorkomen bij APS zijn: trombocytopenie, huidafwijkingen (livedo reticularis), nierafwijkingen (hypertensie, proteïnurie, nierinsufficiëntie), afwijkingen van het centraal zenuwstelsel transient ischaemic attack, amaurosis fugax, chorea, myelitis transversa, multi-infarctdementie), hartafwijkingen (hartklepafwijkingen, myocardinfarct), longafwijkingen (pulmonale hypertensie), bloedafwijkingen (hemolytische anemie) en multiorgaanfalen.

De bepaling van de antistoffen dient op twee onafhankelijke tijdstippen met een interval van ten minste 6 weken afwijkend te zijn en niet te worden verricht binnen 10 weken na de zwangerschap. Als er geen onderliggende auto-immuunziekte is spreekt men van een primair antifosfolipidesyndroom. In veel gevallen is het antifosfolipidesyndroom echter secundair aan het voorkomen van connective tissue diseases zoals bv. systemische lupus erythematoses (SLE)^{2,3}.

Tabel 1. Criteria ter vaststelling van het antifosfolipidesyndroom

Het antifosfolipide syndroom is aanwezig als op zijn minst één van de klinische en één van beide laboratorium criteria aanwezig zijn (naar Wilson 1999) [1]

<i>criteria</i>	<i>definitie</i>
klinische criteria	
obstetrisch	drie of meer opeenvolgende spontane abortus < 10 weken
	één- of meermalen onverklaarde foetale sterfte ≥10 weken
	ernstige pre-eclampsie of ernstige placenta-insufficiëntie met vroeggeboorte < 34 weken
vasculaire trombose	onverklaarde veneuze trombose
	onverklaarde arteriële trombose
	trombose in kleine bloedvaten in elk weefsel of orgaan zonder duidelijke ontsteking van de vaatwand
laboratorium criteria	
anticardiolipine	anticardiolipine-antistoffen van het IgG- of IgM-type in matig tot hoge titer gemeten op 2 verschillende tijdstippen met een interval van minstens 6 weken bepaald d.m.v. een gestandaardiseerde ELISA-test op β_2 -glycoproteïne I-afhankelijke anticardiolipine-antistoffen
lupus anticoagulans	lupusanticoagulans gemeten op 2 verschillende tijdstippen met een interval van minstens 6 weken bepaald volgens internationale richtlijnen (International Society on Thrombosis and Hemostasis): 1. verlengde fosfolipide afhankelijke stollingsscreeningstest 2. onmogelijkheid tot correctie van de test door toevoeging normaal trombocytenarm plasma 3. verkorting of correctie van de verlengde stollingsscreeningstest door toevoeging van een overmaat fosfolipiden 4. exclusie van andere coagulopathiën

Voorkomen

Over de prevalentie van het primaire antifosfolipidesyndroom zijn geen cijfers bekend. Wel is bekend dat ongeveer 50% van de patiënten met SLE antifosfolipide-antistoffen heeft. Bij gezonde zwangeren is de prevalentie van LAC minder dan 1,5% en van aCL 2-10%. Er is echter slechts bij 0,2 % sprake van matig tot hoge spiegels IgG-aCL (>15-20 GPL)^{3,4}.

Antifosfolipide-antistoffen zijn een zeer heterogene groep antistoffen. Met lupusanticoagulans (LAC) worden

antistoffen aangeduid die interfereren met de binding van stollingsfactoren aan fosfolipiden en daardoor bij in vitro stollingstesten verlengde stollingstijden veroorzaken⁵. Anticardiolipine-antistoffen (aCL) worden meestal aangetoond door middel van een 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELISA). Door bepalingen te verrichten met behulp van internationale standaardpreparaten kan een semikwantitatieve opgave worden verkregen van de titer van anticardiolipine-antistoffen. Resultaten worden weergegeven in gestandaardiseerde GPL- (IgG-aCL), MPL- (IGM-aCL) of APL- (IgA-aCL) eenheden. Eén eenheid kan 1 µg/ml gezuiverde anticardiolipine-antistoffen binden. De klinische verschijnselen van APS correleren vooral met aCL van de IgG-klasse en deze correlatie neemt toe met de titer. Anti-β₂glycoproteïne-antistoffen blijken ook gerelateerd te zijn aan de ernst van de ziekte⁶. De standaardisatie van anti-β₂glycoproteïne-antistoffentests moet echter nog worden verbeterd en over de invloed van anti-β₂glycoproteïne-antistoffen tijdens de zwangerschap is nog onvoldoende bekend^{6,7}.

Invloed van antifosfolipide antistoffen op zwangerschap

LAC-activiteit en/of hoge concentraties van IgG aCL worden vaak in verband gebracht met vruchtdood, laat in het eerste, tweede en derde trimester. Er is echter geen relatie tussen antifosfolipide-antistoffen en het optreden van eenmalige spontane abortus⁸. Bij zwangeren met pre-eclampsie en foetale groeivertraging in de voorgeschiedenis worden vaker antifosfolipide-antistoffen aangetroffen (RR 9,72 (95%-BI 4,34-21,75)⁹. Ook foetale groeivertraging is een veel voorkomende complicatie die vaak al in het tweede trimester kan ontstaan. De oorzaak hiervan lijkt utero-placentaire insufficiëntie te zijn. Het is mogelijk dat antifosfolipide-antistoffen een trombotisch effect in de placenta hebben door tegenwerking van stollingsremmers zoals β₂-glycoproteïne, proteïne C en annexine V, een fosfolipidebindend proteïne met een sterke antistollingscapaciteit dat zich op de oppervlakte van trofoblast- en endotheelcellen bevindt¹⁰.

Beleid

Het is zinvol om preconceptioneel de patiënten te wijzen op een toegenomen kans op trombo-embolische processen tijdens de zwangerschap. Bij de prenatale controles moet bij patiënten met het antifosfolipidesyndroom aandacht besteed worden aan verschijnselen die kunnen duiden op pre-eclampsie, foetale groeivertraging en trombo-embolische complicaties. Omdat bij deze patiënten in de zwangerschap een verhoogde kans bestaat op een plotselinge daling van de trombocyten, wordt regelmatig het aantal trombocyten gecontroleerd³.

Bestond al vóór de zwangerschap een indicatie voor behandeling met anticoagulantia, dan moet antistollingstherapie tijdens de zwangerschap gecontinueerd worden¹¹.

Bij zwangeren met positieve antifosfolipide-antistoffen, maar zonder antifosfolipidesyndroom, kan medicamenteuze therapie overwogen worden. Is er echter geen trombose, habituele abortus of foetale sterfte in de voorgeschiedenis dan is het nut van behandeling niet bewezen (tabel 2).

Tabel 2. Aanbevelingen voor de behandeling van zwangere vrouwen met positieve antifosfolipide-antistoffen (LAC of aCL) IgG en/of IgM >15)

<i>diagnose</i>	<i>behandeling tijdens de zwangerschap</i>
antifosfolipide-antistoffen zonder antifosfolipidesyndroom (ongestoorde obstetrische voorgeschiedenis, geen trombose in de voorgeschiedenis)	Het nut van behandeling tijdens de zwangerschap is niet bewezen; overwogen kan worden om post partum gedurende 6 weken antistolling te geven
antifosfolipidesyndroom met habituele abortus in de voorgeschiedenis	Tijdens de zwangerschap laagmoleculair-gewicht heparine in profylactische dosering in combinatie met een lage dosis aspirine, in het kraambed 6 weken antistolling met laagmoleculair-gewicht-heparine in profylactische dosering of coumarinederivaten
antifosfolipidesyndroom met pre-eclampsie of foetale groeivertraging in de voorgeschiedenis	Het is onzeker of het zinvol is laagmoleculair-gewicht heparine in combinatie met een lage dosis aspirine tijdens de zwangerschap toe te dienen. Om die reden wordt aangeraden dit alleen in onderzoeksverband te

	doen. Dit kan door deelname aan het FRUIT onderzoek. In het kraambed moet 6 weken antistolling gegeven worden met laagmoleculair-gewicht-heparine in profylactische dosering of coumarinederivaten.
antifosfolipidesyndroom met éénmaal trombose in de voorgeschiedenis	Tijdens de zwangerschap laagmoleculair-gewicht-heparine in profylactische dosering. Men kan overwegen om tevens een lage dosis aspirine te geven. Na de zwangerschap de antistolling minstens 6 weken continueren.
antifosfolipidesyndroom met recidiverende trombose in de voorgeschiedenis	Tijdens de zwangerschap laagmoleculair-gewicht-heparine in therapeutische dosering in combinatie met een lage dosis aspirine; na de zwangerschap antistolling continueren, vaak is levenlange antistolling met coumarinederivaten geïndiceerd.

Er zijn dertien gerandomiseerde of quasi gerandomiseerde onderzoeken verricht bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaalde abortus en aanwezigheid van antifosfolipide-antistoffen^{12 13 14}. Hoewel de kwaliteit van de individuele onderzoeken niet hoog is, kan worden geconcludeerd dat de combinatie van heparine en aspirine de kans op het verlies van de zwangerschap doet afnemen (relatief risico 0,46 (95%-BI 0,29-0,71) ten opzichte van behandeling met alleen aspirine. Dit is vooral het gevolg van het minder vaak optreden van spontane abortus in het eerste trimester. Er wordt geadviseerd bij deze patiënten vroeg in de zwangerschap, zodra de zwangerschapstest positief is, te beginnen met een lage dosis aspirine gevolgd door subcutane toediening van heparine bij echoscopisch bevestigde hartactie.

In de onderzoeken werd doorgaans gestopt met aspirine bij een zwangerschapsduur van 34 tot 36 weken^{12 13 14}. Het is niet onderzocht of de toediening van aspirine gestopt zou kunnen worden aan het begin van het tweede trimester. De meeste onderzoeken zijn verricht met ongefractioneerde heparine. De heparine wordt gegeven tot en met het kraambed. In één gerandomiseerd onderzoek bleek de werkzaamheid van laagmoleculair gewicht (LMW) heparine vergelijkbaar te zijn met die van ongefractioneerde heparine¹⁵. Er zijn echter grotere multicenter-onderzoeken nodig om dit te bewijzen. Aangezien LMW-heparine veel voordelen heeft ten opzichte van ongefractioneerde heparine wordt geadviseerd om LMW-heparine toe te passen. Of patiënten met positieve antifosfolipide-antistoffen en pre-eclampsie en/of foetale groeivertraging in de voorgeschiedenis ook gebaat zijn met behandeling door middel van aspirine en heparine is niet bewezen. Van de toepassing van corticosteroïden, intraveneuze immunoglobulinen en plasmaferese ter voorkoming van zwangerschapscomplicaties is het nut onvoldoende bewezen; bovendien geven corticosteroïden eerder een toename van zwangerschapscomplicaties, zoals pre-eclampsie en diabetes gravidarum. Aangezien bij patiënten met het antifosfolipidesyndroom een verhoogde kans op trombose in het kraambed bestaat, wordt aanbevolen om post partum gedurende ten minste 6 weken tromboseprofylaxe toe te passen^{3 11}.

Minimaal vereiste zorg, kernaanbevelingen

1. Het wordt aanbevolen om patiënten met antifosfolipide-antistoffen en trombose in de voorgeschiedenis tijdens de zwangerschap en het kraambed stollingspreventie te geven (bewijskracht niveau C).
2. Het is aan te bevelen om bij patiënten met het antifosfolipidesyndroom regelmatig het trombocytenaantal te controleren (bewijskracht niveau D).
3. Het is aangetoond dat de kans op herhaling van abortus halveert als patiënten met antifosfolipide-antistoffen en habituele abortus behandeld worden met aspirine en heparine tijdens de zwangerschap (bewijskracht niveau A2).
4. Het wordt aanbevolen, indien heparine geïndiceerd is, gebruik te maken van laagmoleculair-gewicht heparine (bewijskracht niveau B)

Literatuur

1. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
2. Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1986;26:324-326.
3. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:1113-21.
4. Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol Survey* 1994;49:432-41.
5. Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC committee for the standardization of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 1991;65:320-2.
6. Reber G, de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies-when and how should they be measured? *Thromb Res* 2004;114:527-31.
7. Groot de PG, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. *Curr Opin Hematol* 2004;11:165-9.
8. Simpson JL, Carson SA, Chesney C, Conley MR, Metzger B, et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. *Fertil Steril* 1998;69:814-20.
9. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
10. Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-60.
11. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
12. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
13. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy - a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004;114:419-26.
14. 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):CD002859.
15. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, Ensom MH. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729-34.

Colofon

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, in samenwerking met de NVK ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 593e ledenvergadering d.d. 9 november 2007 te Arnhem. De richtlijn is samengesteld door een werkgroep onder leiding van dr. S.G.Oei. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening november 2007

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl>

Referenties

1 - Wilson WA

Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.

2 - Harris EN

Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol 1986;26:324-326.

3 - ACOG

ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2005;106:1113-21.

4 - Lockwood CJ

Lockwood CJ, Rand JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. Obstet Gynecol Survey 1994;49:432-41.

5 - Exner T

Exner T, Triplett DA, Taberner D, Machin SJ. Guidelines for testing and revised criteria for lupus anticoagulants. SSC committee for the standardization of lupus anticoagulants. Thromb Haemost 1991;65:320-2.

6 - Reber G

Reber G, de Moerloose P. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies-when and how should they be measured? Thromb Res 2004;114:527-31.

7 - Groot de PG

Groot de PG, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: update on detection, pathophysiology, and treatment. Curr Opin Hematol 2004;11:165-9.

8 - Simpson JL

Simpson JL, Carson SA, Chesney C, Conley MR, Metzger B, et al. Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception. Fertil Steril 1998;69:814-20.

9 - Duckitt K

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330:565.

10 - Rand JH

Rand JH, Wu XX, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, Harpel PC. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - a possible thrombogenic mechanism. N Engl J Med 1997;337:154-60.

11 - Khamashta MA

Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 1995;332:993-7.

12 - Rai R

Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ 1997;314:253-7.

13 - Lassere M

Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy - a systematic review of randomized therapeutic trials. Thromb Res 2004;114:419-26.

14 - Empson M

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):CD002859.

15 - Stephenson MD

Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E, Ensom MH. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. J Obstet Gynaecol Can 2004;26:729-34.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).