

Een bloedstollende combinatie

Het antifosfolipidesyndroom en zwangerschap

drs. A.M.R. Zoet *anios gynaecologie en obstetrie, Isala kliniek Zwolle.*

dr. J. van Eyck *gynaecoloog-perinatoloog, Isala kliniek Zwolle*

Bij vrouwen met het antifosfolipidesyndroom (APS) is tijdens de zwangerschap het risico op complicaties voor zowel moeder als kind groot. Aan de hand van de bespreking van twee patiënten met een indrukwekkend ziekteverloop willen we het belang van onder andere preconceptionele counseling benadrukken.

Patiënte A is een 32-jarige gravida 2, para 1, progentuur 0, bij wie het APS eerder werd vastgesteld op basis van een doorgemaakt diepveneus bekkenvene trombose en de bij herhaling aanwezige anticardiolipine-antistoffen en positieve lupus anticoagulans. De algemene voorgeschiedenis van patiënte vermeldt daarnaast een heterozygote factor V Leiden.

Voorafgaand aan de eerste zwangerschap heeft geen preconceptionele counseling plaatsgevonden. Tijdens de eerste zwangerschap van patiënte wordt de acenocoumarol aan het begin van de zwangerschap omgezet in therapeutische dalteparine en wordt gestart met aspirine. De zwangerschap wordt gecompliceerd door een zwangerschapshypertensie, een HELLP-syndroom en een intra-uteriene groeirestrictie. Het HELLP-syndroom ontspoort bij een termijn van 26+1 weken zodanig (trombocyten $32 \times 10^9/l$, ASAT 584 U/l, ALAT 531 U/l), dat na trombocyten-transfusie wordt besloten tot een sectio op maternale indicatie. Gezien de prognostisch slechte uitkomst bij het lage geboortegewicht van 480 gram wordt afgezien van een actief neonataal beleid en overlijdt het meisje postpartum. In het kraambed ontwikkelt patiënte een passagère blindheid beiderzijds, door de oogarts geduid als een exsudatieve ablatio retina centralis op basis van retina-oedeem. Dit wordt behandeld met furosemide waarop de visus na een aantal dagen verbetert. De visus herstelt zich uiteindelijk na maanden tot ongeveer 80%.

Enige maanden postpartum vindt een uitgebreid gesprek plaats met patiënte en partner waarin onder andere een risico-analyse wordt gemaakt van een

eventuele volgende zwangerschap. Het herhalingsrisico wordt geschat op meer dan 50%. Hierbij wordt de kanttekening gemaakt dat eventueel optredende recidieven vaak later in de zwangerschap optreden en gepaard gaan met een hoger geboortegewicht van het kind. Alle voor de toekomst voorgestelde maatregelen werden echter in de eerste zwangerschap al reeds toegepast. Met betrekking tot de recidiefkans op de doorgemaakte zeer ernstige visusklachten wordt benadrukt dat niet gegarandeerd kan worden dat dit niet weer het geval zal zijn.

Vier jaar later komt patiënte bij een termijn van dertien weken op de polikliniek met een onverwachte nieuwe zwangerschap. Ze is normotensief en gebruikt op dat moment nog steeds acenocoumarol wat direct wordt omgezet in een therapeutische dosering dalteparine (12500IE eenmaal daags bij 62 kg). Net als in de eerste zwangerschap van patiënte wordt er naast dalteparine ook gestart met aspirine eenmaal daags 80 mg. Bij 16 weken wordt bij bloedonderzoek een trombocytopenie gevonden van $67 \times 10^9/l$. Gezien de onwaarschijnlijkheid van een zwangerschapsgerelateerde oorzaak bij deze termijn wordt gedacht aan een heparinegeïnduceerde trombocytopenie (HIT). Na het staken van de dalteparine en herstarten van de acenocoumarol bedraagt het aantal trombocyten een week later $121 \times 10^9/l$. Op proef wordt besloten acenocoumarol weer te veranderen in laagmoleculair heparine, enoxaparine. De trombocyten dalen hierna echter weer, waarna wordt besloten acenocoumarol te continueren tot een zwangerschapsduur van 36 weken in verband met de HIT.

Bij het meten van de flow in de arteria uterina bij 21 weken worden beiderzijds notches gevonden (RI: links 0.87, rechts 0.72). Tijdens poliklinische controle wordt bij 25 + 4 weken een intra-uteriene groeirestrictie vastgesteld met een afbuigende groei en een afwijkende flow van de ductus venosus. Patiënte wordt opgenomen en er wordt gestart met Celestone® Chronodose

Tabel 1. Criteria voor het antifosfolipidesyndroom**Klinisch criterium****1. Vasculaire trombose**

Een of meer episodes van arteriële/veneuze trombose of trombose in kleine bloedvaten in elk weefsel of orgaan, zonder duidelijke ontsteking van de vaatwand. Trombose moet worden bevestigd met beeldvormend of histopathologisch onderzoek, met uitzondering van de oppervlakkige veneuze trombose.

2. Obstetrische complicaties

- Drie of meer opeenvolgende, onverklaarde spontane abortussen < 10 weken amenorroe
- Eén of meermalen onverklaarde foetale sterfte ≥ 10 weken amenorroe
- Ernstige pre-eclampsie of ernstige placenta insufficiëntie met vroeggeboorten < 34 weken amenorroe.

Laboratoriumcriterium

1. Anticardiolipine-antistoffen (aCL) van het IgG- of IgM-type in matig tot hoge titer, gemeten op twee verschillende tijdstippen met een interval van minstens zes weken en bepaald door middel van een gestandaardiseerde ELISA-test op β 2-glycoproteïne I-afhankelijke anticardiolipine-antistoffen.
2. Lupusanticoagulans (LAC) gemeten op twee verschillend tijdstippen met een interval van minstens zes weken en bepaald volgens internationale richtlijnen (International Society on Thrombosis and Hemostasis), met als bevinding:
 - Verlengde fosfolipide afhankelijke stollingsscreeningstest
 - Onmogelijkheid tot correctie van de testuitslag door toevoeging van normaal trombocytenarm plasma
 - Verkorting of correctie van verlengde stollingsscreeningstest door toevoeging van overmaat aan fosfolipiden
 - Geen andere coagulopathie gevonden

Het antifosfolipidesyndroom is aanwezig als op zijn minst één van de klinische en één van de laboratoriumcriteria aanwezig is (naar Wilson 1999).⁷

ter foetale longrijping. Gedurende de opname ontwikkelt patiënte een pre-eclampsie met een proteïnurie van 0,86 gr / 24 uur en een HELLP-syndroom. Bij een termijn van 27+3 weken wordt besloten tot een primaire sectio in verband met een verslechterende maternale conditie bij de pre-eclampsie en het HELLP-syndroom (trombocyten $52 \times 10^9/l$, ASAT 291 U/l, ALAT 247 U/l). Er wordt een jongen geboren van 750 gram (10e-16e percentiel) met een Apgarscore van 2 / 6 / 7 na respectievelijk 1,5 en 10 minuten, die direct postpartum opgenomen wordt op de neonatale intensive care unit. Op de vijfde dag postpartum kan patiënte met acenocoumarol en orale antihypertensiva het ziekenhuis verlaten. Haar zoontje kan twee maanden postpartum worden overgeplaatst naar een tweedelijns ziekenhuis. Behoudens de problemen passend bij prematuriteit en dysmaturiteit doet hij het goed.

Bij een oriënterend gesprek wegens een sluiserende kinderwens twee jaar later, is patiënte normotensief zonder anti-hypertensieve medicatie met normale nier-, en leverfuncties. Patiënte heeft een belaste algemene en obstetrische voorgeschiedenis met ernstige complicaties tijdens de zwangerschappen ondanks strikte controle, behandeling en een adequate leefstijl. Door de allergie van patiënte voor laagmoleculair gewichtsheparine (LMWH) is er tevens een behandelbeperking. Dit samen maakte dat patiënte een volgende zwangerschap werd ont-raden.

Patiënte B is een 33 jarige gravida 7, para 1, proge-nituur 0, bij wie de diagnose APS werd gesteld op basis van een doorgemaakt trombosebeen en bij herhaling aantoonbare anticardiolipine-antistoffen. Op het moment dat patiënte, voorafgaand aan de eerste zwangerschap, haar zwangerschapswens kenbaar maakt bij de internist wordt de acenocoumarol omgezet in LMWH en wordt patiënte geadviseerd zwangerschapscontroles te laten plaatsvinden in de tweede lijn. Er was dus geen optimale preconceptionele coun-seling.

De eerste zwangerschap van patiënte wordt gecompliceerd door een pre-eclampsie, waarvoor opname bij een termijn van 22+0 weken. Drie dagen later wordt een intra-uteriene vruchtdood vastgesteld. Tijdens inductie van de baring middels misoprostol ontwikkelt patiënte een HELLP-syndroom (trombocyten $48 \times 10^9/l$, ASAT 93 U/l, ALAT 121 U/l). Patiënte beviel van een kindje van 323 gram. Pathologisch onderzoek van de placenta liet 40-50% infarceringsgraad zien. In de daarop volgende jaren maakte patiënte vijf maal een eerste trimester miskraam door.

Tijdens de zevende zwangerschap volgen, opnieuw bij ons, controles en wordt patiënte weer behandeld met LMWH (Fragmin in profylactische dosering van 1dd5000IE) en aspirine. Bij een termijn van 18+3 wordt bij de GUO een groei gezien conform de p 60 met normaal vruchtwater, de a.uterina laat beider-

zijds echter notches zien (RI: links 0.80, rechts 0.83). Bij 24+1 weken wordt een ernstige intra-uteriene groeirestrictie vastgesteld met een geschat gewicht van 495 gram (<p10), een anhydramnion, een *zero flow* van de arteria umbilicalis, *brainsparing* en een afwijkende *flow* van de ductus venosus. Daarnaast blijkt er sprake te zijn een pre-eclampsie met een proteïnurie van 0,46 gr / 24 uur.

Aanvankelijk wordt na gesprekken tussen perinatologen, neonatologen en ouders besloten tot het geven van Celestone® Chronodose ter foetale longrijping bij een termijn van 24+2 en 24+3 weken en het voeren van een actief foetaal beleid. Dit mede aangezien het de vraag is of met de voorgeschiedenis van patiënte een betere uitkomst dan deze termijn van een volgende zwangerschap te verwachten is. Bij een termijn van 24+5 verergerd de pre-eclampsie en wordt gestart met magnesiumsulfaat en nicardipine intraveneus. Daarnaast ontwikkelt patiënte het HELLP-syndroom. Vier dagen later bij 25+2 weken maakt patiënte een HELLP-schub door met een trombocytenaantal tot $54 \times 10^9/l$ en steeg de proteïnurie tot 1,61 gr / 24 uur. Na uitvoerig overleg binnen het behandelend team en met ouders wordt, gezien de zeer sombere prognose van het kind, afgezien van een sectio op foetale indicatie. Bij een verslechterende maternale conditie wordt besloten de zwangerschap op maternale indicatie te termineren en een vaginale baring te induceren bij 25+2 weken. Patiënte bevalt na een onbewaakte partus van een levenloos meisje van 435 gram (<2.3e percentiel). Pathologisch onderzoek van de placenta laat 40% infarcering zien.

De derde dag postpartum kan patiënte worden ontslagen met acenocoumarol, gecontroleerd door de trombosedienst. Patiënte en partner worden gedurende het gehele verloop tevens begeleid door medisch maatschappelijk werk en een geestelijk verzorger. Drie maanden postpartum wordt op verzoek van patiënte een Mirena® spiraal geplaatst als anticonceptie. Voor het instellen van langdurige antistolling wordt ze verder begeleid door de internist.

Beschouwing

Het APS wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van anticardiolipine antistoffen en/of lupus anticoagulans en het doormaken van minimaal één klinisch verschijnsel zoals een trombose of een obstetrische complicatie zoals weergegeven in tabel 1.¹ Dat zwangerschappen bij vrouwen met het APS ernstig gecompliceerd kunnen verlopen met gevaar voor moeder en kind, wordt door de twee hierboven beschreven casussen geïllustreerd. Bij de hierboven beschreven patiënten vond voor de eerste zwangerschap geen of niet optimale preconceptionele counseling plaats. Het is van belang dat niet alleen behandelaars maar

ook patiënten en partners van het verhoogde risico op complicaties op de hoogte zijn. Bij het begeleiden van vrouwen met het APS is een aantal aspecten van belang.

Preconceptioneel advies

Tijdens een preconceptioneel adviesgesprek worden de risico's op een eventuele zwangerschap besproken. Aan bod komen de mogelijke effecten van het APS op de zwangerschap zoals de verhoogde kans op recidiverende miskramen, foetale sterfte, een intra-uteriene groeirestrictie door ernstige placenta insufficiëntie, een ernstige pre-eclampsie en het HELLP-syndroom. Bij deze complicaties is er een verhoogde kans op een premature partus.^{2,3}

De invloed van een zwangerschap en kraambed op het APS zijn onder andere de verhoogde kans op een trombo-embolische complicatie met in ernstige gevallen blijvende orgaanschade.^{3,4} Mede op basis van de voorgeschiedenis van de patiënte zal er een risicoschatting van de recidiefkans worden gemaakt. Indien patiënte een zwangerschap wenst en reeds preconceptioneel ontstond wordt middels coumarinederivaten, wordt dit bij een zwangerschap overgezet op LMWH.¹ Tot slot is ook het geven van leefstijladviezen preconceptioneel van belang.

Medicatie tijdens de zwangerschap

In de richtlijn 'Antifosfolipidesyndroom en zwangerschap' van de NVOG wordt aangeraden vanaf een positieve zwangerschapstest te starten met een lage dosis aspirine tot een termijn van 36+0 weken. Daarnaast wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap LMWH in profylactische dosering te gebruiken vanaf de echoscopische bevestiging van de hartactie. Als in de voorgeschiedenis sprake is van recidiverende trombose wordt de LMWH in therapeutische dosering geadviseerd.¹

Het is nog onzeker of behandeling met LMWH tijdens de zwangerschap zinvol is bij vrouwen met het APS met in de voorgeschiedenis alleen een eerdere zwangerschap met ernstige pre-eclampsie of een ernstige placenta insufficiëntie met vroeggeboorten < 34 weken amenorroe.¹

Medicatie in het kraambed

In het kraambed wordt zes weken antistolling geadviseerd met LMWH in profylactische dosering of coumarinederivaten.¹ Daarnaast is het aan te raden de patiënte te verwijzen naar een internist of haematoloog voor verdere begeleiding en het instellen van eventuele langdurige antistolling.^{1,5}

Zwangerschaps controles

Vrouwen met het APS worden gedurende de zwangerschap gecontroleerd in de tweede lijn. Door voorlichting te geven over de symptomen van een trombo-embolie, pre-eclampsie en het HELLP-

syndroom wordt vroege herkenning bij de patiënt bevorderd. Voor het opsporen van een intra-uteriene groeirestrictie is een goede echoscopische termijnbepaling van belang met het vervolgen van de biometrie en het vruchtwater om de 3 tot 4 weken.² Door het meten van de *flow* in de arteria uterina rond de twintig weken kan een indruk verkregen worden van de adequaatheid van de tweede trofoblast invasie. Dit geeft een prognose wat betreft het risico op pre-eclampsie, placenta insufficiëntie en intra uteriene groeirestrictie na de twintig weken en het geeft de mogelijkheid hoogrisicopatiënten te identificeren.^{3,6} Het is informatief aan het begin van de zwangerschap een pre-existente proteïnurie uit te sluiten en een uitgangswaarde te hebben van kreatinine, trombocyten, ASAT en ALAT. Gezien de verhoogde kans op een plotselinge daling van de trombocyten is regelmatige controle van de trombocyten aangewezen.

Anticonceptie

Bij vrouwen met het APS wordt oestrogeen bevattende hormonale anticonceptie ontraden in verband met het verhoogde trombose risico. De voorkeur gaat uit naar anticonceptiva met een spiraal of de *progesteron only pill*.^{2,5}

Conclusie

De combinatie antifosfolipidesyndroom en zwangerschap kan zorgen voor ernstige complicaties. Bij de begeleiding van deze patiënten is een goede preconceptionele counseling van belang om voor een zwangerschap het verhoogde risico op complicaties met patiënte te bespreken. Daarnaast is er bij een preconceptioneel gesprek de mogelijkheid een behandelplan op te stellen voor de toekomstige zwangerschap en eventuele orale antistolling om te zetten in LMWH. Indien van een zwangerschap wordt afgezien dient men te zorgen voor anticonceptie die veilig is bij het APS.

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn Antifosfolipidesyndroom en zwangerschap. Utrecht: NVOG;2007.
2. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1514.
3. Ruiz-Irastorza, G., M. Crowther, W. Branch & M.A. Khamashta, *Antiphospholipid syndrome*. *Lancet* 2010;376:1498-1509.
4. Derks M., M.A. Oudijk, F. van der Made, B.H. van der Born & J.A.M. van der Post, 'Catastrofaal antifosfolipidesyndroom' bij zwangeren. *Ned tijdschr geneesk.* 2011;155:A3263.
5. Erkan D., S. Patel, M. Nuzzo, M. Gerosa, P.L. Meroni, et al. *Management of the controversial aspects of the antiphospholipid syndrome pregnancies: a guide for clinicians and researchers*. *Rheumatology* 2008;47(supp 3):iii23-7.
6. Kleinrouweler C.E., P.M.M. Bossuyt, B. Thilaganathan, K.C.

Vollebregt, J.Arenas Ramirez, et al. *Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis*. *Ultrasound Obstet gynecol.* 2013;42:257-267

7. Wilson W.A., A.E. Gharavi, T. Koike, et al. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop*. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-1311.

Samenvatting

De twee beschreven casussen laten zien dat een zwangerschap bij het antifosfolipidesyndroom gepaard kan gaan met ernstige complicaties voor zowel moeder als kind. Preconceptionele counseling is belangrijk om patiënten vooraf op de hoogte te brengen van het hoge risico op complicaties. Tevens is er dan tijd om al preconceptioneel een behandelplan op te stellen en eventuele orale antistolling over te zetten op LMWH. Indien van een zwangerschap wordt afgezien moet gezorgd worden voor anticonceptie die veilig is bij het APS.

Trefwoorden:

Antifosfolipidesyndroom, zwangerschap, complicaties, preconceptionele counseling

Summary

The two cases described demonstrate that antiphospholipid syndrome in pregnancy may be associated with serious complications for both mother and child. Prepregnancy counselling is important to make a plan prior to conception and to inform them of the possible risks. Oral anticoagulation is changed to LMWH when used. If required, contraception compatible with APS should be prescribed.

Keywords

Antiphospholipid syndrome, pregnancy, complications, prepregnancy counselling

Contactgegevens

A.M.R. Zoet (*Thans: AIOS gynaecologie Medisch Spectrum Twente, Enschede*)
e annemiekzoet@gmail.com

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling of geldelijke bijdragen.