

Antifosfolipidsyndrom og graviditet

Karen Schreiber^{1,2}, Jacob Alexander Lykke³, Jens Langhoff-Roos³, Henriette Svarre Nielsen⁴ & Søren Jacobsen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Klinik for Højt Specialiseret Reumatologi, Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet
- 2) Centre for Thrombosis, St Thomas' Hospital, London, England
- 3) Obstetrisk Klinik Y, Rigshospitalet
- 4) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178;V09150730

Antifosfolipidsyndrom (APS) er en systemisk autoimmun sygdom, og den er den væsentligste erhvervede trombofili. Når APS forekommer uden tegn på anden underliggende autoimmun bindevævssygdom, betegnes den som »primært« APS, men den kan også ses sekundært til en anden underliggende autoimmun bindevævssygdom, især systemisk lupus erythematosus (SLE).

Definitionen på APS er baseret på både kliniske og laboratoriemæssige fund. Klassifikationskriterierne for APS er senest opdateret i Sydney i 2006, hvorefter de kliniske kriterier er enten venøse eller arterielle tromboser og/eller obstetriske komplikationer, og laboratoriekriterierne er persisterende antifosfolipidantistoffer (aPL) ved mindst to målinger med mindst 12 ugers mellemrum (**Tabel 1**) [1].

Prævalensen af aPL i den raske befolkning er 1-6%, afhængigt af hvilke metoder der anvendes. Prævalensen af aPL ligger langt højere hos patienter med underliggende autoimmune sygdomme, især SLE, hvor forekomsten er ca. 30% [2]. Incidensen af APS kendes ikke, men 20% af kvinderne med gentagne graviditetstab har aPL.

KLINISKE MANIFESTATIONER

APS kan klinisk forekomme i mange former, idet tromboser kan opstå i alle kar. Dyb venetrombose og lungeemboli er de hyppigst forekommende kliniske manife-

stationer [3], men APS kan forårsage tromboser på både den venøse og den arterielle side.

Den hyppigst forekommende arterielle manifestation er neurologiske tilstande, herunder apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi. Andre neurologiske manifestationer er migræne, hukommelsesbesvær, kognitiv dysfunktion eller epilepsi.

Trombocytopeni ses hos ca. 20% af patienterne og er for det meste let og ikke associeret til blødninger.

Netagtig tegning i huden, livedo reticularis, ses også hos ca. 20% og er associeret til øget risiko for hjerteklapspatologi og emboliske sygdom i hjernen (Sneddons syndrom) [3].

Graviditetskomplikationer er føtal væksthæmning og død, præmatur fødsel (specielt før uge 34), svær præeklamsi og eklamsi samt gentagne, spontane, tidlige graviditetstab (abortus habitualis). Forekomsten af disse komplikationer afhænger af, hvilken specialeenhed der opgøres fra, f.eks. obstetrik, reumatologi eller en bred internmedicinsk enhed.

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM OG GRAVIDITET

I det hidtil største prospektive studie med 1.000 patienter med APS registrerede man 1.580 graviditeter, hvoraf 35% endte med tidligt graviditetstab. I de følgende ti år registrerede man 188 graviditeter, og 17% endte som tidligt graviditetstab, mens 73% førte til et levende barn. Dog var forekomsten af præterm fødsel 48% og væksthæmning 26% [3].

Den bedste prognostiske indikator for graviditetsudfald er evt. tidligere graviditetsforløb. Desuden spiller den kliniske fænotype af APS en rolle med henblik på graviditetsprognose; således har kvinder med trombotisk APS en højere risiko for præeklamsi tidligere i graviditeten end kvinder, der lider af obstetrisk APS med gentagne graviditetstab [4]. aPL-profilens sammensætning kan også have prognostisk værdi, idet lupusantikoagulans er en bedre markør for graviditetskomplikationer end andre aPL-antistoffer. Indtil videre kan man ikke med enkelte prognostiske markører med sikkerhed forudsige, hvordan en graviditet kommer til at forløbe. Ca. 30% af kvinderne med APS vil få komplikationer tidligt eller sent i graviditeten, hvorfor graviditeter hos disse kvinder må opfattes som højrisikograviditeter, med deraf følgende tæt kontrol under graviditeten og efter fødslen [5].

Andelen af fødsler hos patienter, der er aPL-positive, synes dog at være øget i takt med forbedring af

FAKTABOKS

- ▶ Ca. 30% af kvinder med antifosfolipidsyndrom (APS) vil få komplikationer tidligt eller sent i en graviditet og opfattes derfor som højrisikogravide.
- ▶ Disse kvinder bør følges af et multidisciplinært team bestående af reumatologer, obstetrikere og tromboseeksperter.
- ▶ Kvinder, der har APS og er i forebyggende behandling med lavdosis acetylsalicylsyre og lavmolekylær heparin har en graviditetssuccesrate på ca. 70%.
- ▶ De vigtigste graviditetskomplikationer er spontane, tidlige eller sene aborter, præeklamsi, føtal død, præmatur fødsel og intrauterin væksthæmning.
- ▶ Et velkendt antimalaria middel hydroxyklorokin synes at have en positiv effekt på graviditetsforløbet hos kvinder med antifosfolipidantistoffer, hvilket vil blive undersøgt i et randomiseret internationalt multicenterstudie.

monitorering og behandling. Selvom der er tale om højrisikograviditeter, vil ca. 70% af kvinderne med APS i dag gennemføre en graviditet [4, 6, 7].

NUVÆRENDE BEHANDLING AF ANTIFOSFOLIPID-SYNDROM UNDER GRAVIDITET

Multidisciplinært samarbejde

For at sikre den bedst mulige behandling og kontrol før, under og efter graviditeten anbefaler man internationalt et multidisciplinært, kompetencebaseret samarbejde mellem reumatologer og obstetrikere [8]. I Storbritannien anbefaler man i nationale guidelines tæt monitorering af og graviditetsrådgivning til kvinder med trombofili gennem graviditeten og post partum, hvilket er baseret på en undersøgelse, hvor man blandt kvinder med præeksisterende underliggende medicinske sygdomstilstande fandt flere dødsfald hos kvinder, der ikke havde fået graviditetsrådgivning [9].

Medicinsk behandling

Medicinsk behandling til forebyggelse af obstetriske komplikationer hos kvinder med aPL er i dag baseret på acetylsalicylsyre og i nogle, men ikke alle, tilfælde heparin i enten ufraktioneret eller lavmolekylær form (LMWH) [10]. Sidstnævnte bruges oftest i Europa.

Der er manglende evidens for profylaktisk behandling af personer, der har aPL uden kliniske symptomer. Ingen randomiserede, placebokontrollerede studier har hidtil været designet til at svare på dette spørgsmål. Dog anses det for yderst vigtigt på individuel basis at vurdere risikoen for tromboser hos aPL-positive personer [11]. Dette gælder således også for kvinder, som er aPL-positive uden kliniske symptomer og planlægger at blive gravide. I nogle centre vælger man trods manglende evidens at behandle kvinder med aPL med lav dosis acetylsalicylsyre (75 mg dagligt) på grund af relativt få bivirkninger og en lav pris (Tabel 2).

Hos kvinder med persisterende, højtitrede og for-

TABEL 1

Klassifikationskriterier for antifosfolipidantistofsyndrom, hvor både mindst ét klinisk kriterium og ét laboratoriekriterium skal være opfyldt [1]

<i>Kliniske kriterier</i>
Tromboser:
≥ 1 trombotisk episode, enten arteriel, venøs eller mikrovaskulær
Tromboser skal være objektivt konfirmerede, histologisk må der ikke være tegn på inflammation i karvæggen
Graviditetskomplikationer:
≥ 1 uforklaret spontan abort af en morfologisk normal føtus ≥ 10. graviditetsuge
≥ 1 præterm fødsel af en morfologisk normal føtus < 34. graviditetsuge grundet svær præeklamsi/eklamsi eller placentainsufficiens
≥ 3 uforklarede konsekutive spontane aborter < 10. graviditetsuge, hvor materielle og paternelle faktorer er udelukket: anatomiske årsager, hormonelle årsager eller kromosomabnormaliteter
<i>Laboratoriekriterier</i>
Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer på ≥ 2 målinger med ≥ 12 ugers mellemrum og ikke taget > 5 år før en klinisk manifestation, vist ved tilstedeværelse af ≥ 1 af fig.:
Lupusantikoagulans i plasma
Antikardiolipinantistof-IgG eller -IgM i moderat-høj titer
Anti-β ₂ -glykoprotein-I-antistof-IgG eller -IgM i moderat-høj titer
Ig = immunglobin.

skelligartede aPL og underliggende autoimmun sygdom, kan der som tromboseprofylakse på empirisk basis gives lav dosis acetylsalicylsyre og/eller hydroxyklorokin (HCQ) [13].

Kvinder med obstetrisk APS kan opdeles i to grupper: 1) kvinder med gentagne tidlige graviditetstab, og 2) kvinder med sene graviditetskomplikationer (efter uge 10). Der er publiceret ti randomiserede behandlingsstudier med aPL-positive patienter med gentagne graviditetstab. Disse studier havde heterogene inklusionskriterier, og i kun et af dem opfyldte patienterne de nuværende kriterier for APS. Effekten af behandling af obstetrisk APS er positivt vurderet inkonsistent, men negativt vurderet vildledende. Det er nødvendigt med studier, hvor man følger internationalt accepterede kriterier og benytter standardiserede laboratorietest [14].

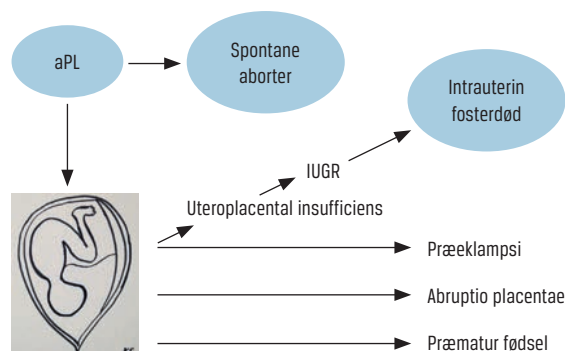
Kvinder, der har haft sene graviditetstab, og kvinder

TABEL 2

Kliniske scenarier og behandlingsforslag [12].

Klinisk scenarie	Behandling
Kvinder med obstetrisk APS, dvs ≥ 3 uforklarede konsekutive spontane aborter uden trombose	Graviditet: acetylsalicylsyre (75 mg dagligt) ± profylaktisk lavmolekylært heparin (heparin bør stoppes omkring uge 20, forudsat kvinden har normalt flow i aa. uterinae) Puerperium: lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis i 7 dage
Kvinder med APS og obstetriske komplikationer (graviditetstab efter uge 10) og tidligere præmatur fødsel pga. svær præeklamsi eller placentainsufficiens og ingen trombose	Graviditet: acetylsalicylsyre (75 mg dagligt) + profylaktisk lavmolekylært heparin Puerperium: lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis i 7 dage
Kvinder, som har trombotisk APS og er i behandling med warfarin eller anden tromboseprofylakse	Graviditet: skift fra warfarin til acetylsalicylsyre (75 mg dagligt) + lavmolekylært heparin i terapeutisk dosis Puerperium: warfarin eller anden tromboseprofylakse genoptages
Kvinder med APS med akut trombose under graviditeten	Graviditet: acetylsalicylsyre (75 mg dagligt) + lavmolekylært heparin i terapeutisk dosis Puerperium: skift til warfarin eller anden tromboseprofylakse

APS = antifosfolipidsyndrom.



Skematisk illustration af, hvordan antifosfolipidantistoffer (aPL) kan have indflydelse på forskellige stadier i graviditeten. Persisterende aPL kan føre til tidlige graviditetstab og kan være årsag til intrauterin væksthæmning (IUGR) eller intrauterin fosterdød.

med trombotisk APS (dvs. kvinder, der tidligere har haft arterielle eller venøse tromboser) behandles med acetylsalicylsyre og LMWH i forskellig dosering under graviditeten [10, 15] (Tabel 2).

Behandlingen med acetylsalicylsyre og LMWH sigter mod at behandle effekten af aPL, da acetylsalicylsyre bl.a. virker ved at hæmme aPL-aktiverede blodplader, og LMWH virker direkte blodfortyndende.

I de seneste år har forskningen i APS forbedret vores forståelse for de underliggende patomekanismer. Der er påvist en central rolle for endotelceller, monocytter, blodplader og komplementsystemet i induktionen af tromboser og de obstetriske komplikationer [12]. Da aPL også derved kan inducere inflammation, er nogle hepariner specielt interessante. Ufraktioneret heparin har f.eks. antiinflammatoriske egenskaber, som er påvist at kunne have betydning ved aPL-inducerede kliniske manifestationer [12, 16]. Lavdosisprednisolon har pga. sin evne til at hæmme inflammation været foreslået i behandlingen af refraktær APS [6]. Andre interventioner, som f.eks. intravenøst givet immunglobulin, har ikke vist stor succes [17].

NYT PERSPEKTIV I BEHANDLINGEN AF ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM

Der foreligger international konsensus om behovet for mere forskning og flere kliniske studier med fokus på brugen af HCQ ved tromboser og dets rolle hos gravide kvinder med APS [18].

HCQ er et velkendt antimalariamiddel, som har immunmodulerende effekt og har været brugt hos kvinder med SLE og reumatoid arthritis siden 1950'erne [19]. Med HCQ kan man reducere sygdomsaktiviteten og risikoen for opblussen af SLE, og patienter, der er i HCQ-behandling, har en øget overlevelse i forhold til patienter, der ikke er i behandling med HCQ [20, 21]. Det samme gælder for gravide kvinder, der har SLE og er i HCQ-behandling [22, 23].

Baseret på et systematisk review af antireumatiske midlers effekt hos gravide og ammende kvinder har en arbejdsgruppe under British Society of Rheumatology anbefalet HCQ som førstevalgspræparat til kvinder, som har behandlingskrævende inflammatorisk reumatisk sygdom og planlægger graviditet [24, 25].

HCQ's antitrombotiske effekt er ikke helt forstået, men studier viser, at HCQ hæmmer aggregationen af trombocytter og frisættelsen af arakidonsyre fra stimulerede trombocytter [26]. I dyreforsøg har HCQ kunnet reducere trombosestørrelsen hos aPL-injicerede mus [27]. HCQ's immunmodulerende effekt formodes også at have antitrombotiske virkninger [28].

Vi har senest udført et retrospektiv, enkeltcenterstudie for at analysere effekten af HCQ hos kvinder med aPL. I dette studie inkluderedes 170 graviditeter hos 96 kvinder, og vi har påvist, at HCQ-behandling er associeret med en noget højere succesrate end ikke-HCQ-behandling (67% versus 57%) og en klart lavere prævalens af graviditetskomplikationer (47% versus 63%) [29]. Resultatet af studiet er i overensstemmelse med resultatet af et studie fra det europæiske APS-register, hvor man fandt, at 11 ud af 14 patienter med refraktær obstetrisk APS havde succesfulde graviditeter under behandling med HCQ [30]. Vi har derfor designet det første prospektive randomiserede multicenterstudie HYPATIA (A prospective randomised controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo during pregnancy in women with antiphospholipid antibodies). Resultaterne af dette studie vil give svar på et meget vigtigt spørgsmål, nemlig om HCQ-behandling hos gravide med aPL vil forbedre deres graviditetsforløb.

KONKLUSION

Ca. 70% af graviditeterne hos kvinder med APS ender med en fødsel. De vigtigste komplikationer hos gravide kvinder med APS er spontane tidlige eller sene graviditetstab, præeklampsi, neonatal død, præmatur fødsel og intrauterin væksthæmning. Behandlingen baseres i høj grad på acetylsalicylsyre og LMWH. Et velkendt antimalariamiddel, HCQ, har en lovende effekt på graviditetsudfaldet hos kvinder med APS, hvilket nu undersøges nærmere i et randomiseret kontrolleret multicenterstudie.

Da ca. 30% af kvinderne med APS får graviditetskomplikationer, betragtes deres graviditeter som værende højrisikograviditeter, og de bør derfor i overensstemmelse med internationale standarder følges af et multidisciplinært team bestående af reumatologer, tromboseeksperter og obstetrikere.

SUMMARY

Karen Schreiber, Jacob Alexander Lykke, Jens Langhoff-Roos, Henriette Svarre Nielsen & Søren Jacobsen:

Antiphospholipid syndrome and pregnancy

Ugeskr Læger 2016;178:V09150730

Antiphospholipid syndrome (APS) is the association of antiphospholipid antibodies with thromboses and/or obstetric morbidity. Obstetric morbidity includes recurrent first trimester loss, stillbirth, intrauterine death, pre-eclampsia, premature birth and fetal growth restriction. Although current treatment regimens including aspirin and low-molecular weight heparin have improved pregnancy outcomes, 30% of affected women have pregnancy complications. Women with APS are therefore high-risk pregnancies who should be monitored in specialist centres according to international standards.

KORRESPONDANCE: Søren Jacobsen. E-mail: sj@dadlnet.dk

ANTAGET: 2. december 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. januar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Mok CC, Tang SS, To CH et al. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005;52:2774-82.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1011-8.
- Bramham K, Hunt BJ, Germain S et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2010;19:58-64.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:606-12.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011;117:6948-51.
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123:404-13.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:287-97, vi.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(suppl 1):1-203.
- Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002859.
- Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1915-20.
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.
- Wong LF, Porter TF, de Jesus GR. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus* 2014;23:1226-8.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No 37a 2015. www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/ (21. dec 2015).
- Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004;10:1222-6.
- Tincani A, Scarsi M, Franceschini F et al. Intravenous immunoglobulin in pregnancy: a chance for patients with an autoimmune disease. *Isr Med Assoc J* 2007;9:553-4.
- Erkan D, Aguiar CL, Andrade D et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-96.
- Wallace DJ. Does hydroxychloroquine sulfate prevent clot formation in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 1987;30:1435-6.
- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324:150-4.
- Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5(suppl 1):S16-S22.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
- Leroux M, Desveaux C, Parcevaux M 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;24:1384-91.
- Flint J, van de Venne M, Gayed M et al, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR & BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016 (i trykken).
- Flint J, van de Venne M, Gayed M et al, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR & BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology* 2016 (i trykken).
- Espinola RG, Pierangeli SS, Gharavi AE et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost* 2002;87:518-22.
- Edwards MH, Pierangeli S, Liu X et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997;96:4380-4.
- Wallace DJ, Gudsoorkar VS, Weisman MH et al. New insights into mechanisms of therapeutic effects of antimalarial agents in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:522-33.
- Sciascia S, Hunt BJ, Talavera E et al. Impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 30. sep 2015 (e-pub ahead of print).
- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14:498-502.