



Arbets-och referensgruppen för hemostasrubbningar, HEM-ARG

ARG-rapport nr. 79
Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Kapitel 5. Antifosfolipidsyndrom

Eli Westerlund, Ulla Kjellberg och Margareta Hellgren

Uppdaterat 2022-03-25

Bakgrund

Antifosfolipidsyndrom (APS) är ett ovanligt men allvarligt autoimmunt syndrom, som kan orsaka svåra graviditetskomplikationer. I diagnosen APS ingår både kliniska och biokemiska parametrar (1), se Faktaruta 1.

Fosfolipidantikroppar (aPL) analyseras med standardiserad ELISA. Lupus antikoagulans analyseras enligt riktlinjer från International Society of Thrombosis and Haemostasis.

Prevalensen av aPL hos friska personer anges till en till fem procent. Incidensen av APS uppskattas till 5/100 000 och år samt prevalensen till 40-50/100 000 (2). Vid förekomst av aPL samt obstetrisk komplikation benämns tillståndet obstetriskt APS (OAPS) och vid tromboembolism benämns tillståndet tromboemboliskt APS (TAPS). Vad som är medelhög/hög (>99:e percentilen av en normal population) titer av kardiolipinantikroppar (aCL) och β_2 -glykoprotein I antikroppar (anti- β_2 GPI) varierar med metod och laboratorium, så denna bedömning måste göras lokalt.

Arbete pågår för att standardisera metoderna för aCL, anti- β_2 GPI och lupus antikoagulans (LA). Vid vissa reumatiska sjukdomar, ex systemisk lupus erythematoses (SLE) och Sjögrens syndrom samt även vid vissa maligna

och autoimmuna sjukdomar förekommer ofta aPL i medelhög/hög titer, d v s sekundär APS. APS utan samtidig reumatisk sjukdom benämns primär APS. Även aPL under gränserna för kriterierna av APS kan utgöra risk för komplikationer, speciellt obstetriska, och innebär en större risk hos äldre jämfört med yngre gravida kvinnor (3).

I mycket sällsynta, svåra fall av APS kan det snabbt uppstå multipla organskador på grund av generell trombotisering (prevalens mindre än en procent av alla APS). Detta tillstånd kallas "katastrofalt antifosfolipid syndrom" (CAPS) och har hög mortalitet (4). Man har då en omfattande trombotisering i minst tre organsystem med snabbt uppkommande symptom där andra diagnoser kan uteslutas.

Obstetriskt antifosfolipidsyndrom (OAPS)

aPL orsakar en ökad aktivering av komplementen C3 och C5 till C3a och C5a, som är potenta anafylatoxiner. Frisättning av TNF- α , tissue factor och antiangiogena faktorer leder till inflammation och skador på kärlsystemet och placenta (5). I djurförsök har man sett att aPL inducerar trofoblastskada och apoptos samt inhiberar syncytiotrofoblastproliferation och man har

funnit ett samband mellan ökad komplementaktivering och missfall, tillväxthämning samt preeklampsi (6,7).

Störst risk för komplikationer föreligger vid positiv test av alla aPL, därefter vid positiv LA. Ju högre titer aCL och anti- β_2 GPI desto högre risk (2). Studier har visat association mellan aPL och svår preeklampsi (5). Av aPL är anti- β_2 GPI ofta det enda positiva testet vid svår preeklampsi.

Tidigare trombos eller SLE är starka riskfaktorer för obstetrisk komplikation (8,9). Studier har visat association mellan aPL och missfall från och med graviditetsvecka 10+0 samt intrauterin fosterdöd (IUFD). Det saknas välgjorda studier med tillräcklig styrka, men samsyn råder om att profylax är effektivt (5). Många studier angående risk för obstetriska komplikationer vid förekomst av aPL samt vid profylax och behandling vid OAPS är svårtolkade. Med kunskap om hur antikropparna fungerar samt med erfarenheter från djurförsök behandlar de flesta stora centra dessa kvinnor med antikoagulantia (6,9).

Ofraktionerat heparin och låg-molekylärt heparin (LMH) men inte fondaparinux, har effekt på komplementaktivering (10). Patienter med SLE behandlas ofta med hydroxiklorokin (Plaquenil), vilket har antitromboga egenskaper samt på många andra sätt kan minska aPLs negativa påverkan på placenta. Hydroxiklorokin skulle kunna förbättra utgången även vid OAPS utan SLE (11).

Trombotiskt antifosfolipidsyndrom

Omkring 25 procent av gravida patienter med stroke eller hjärtinfarkt och cirka 10 procent av gravida patienter med VTE är aPL-positiva,

men alla uppfyller inte kriterierna för APS. Flertalet har ändå andra riskfaktorer (12). Risken för recidivtrombos är stor trots adekvat behandling. Enighet råder om att personer med TAPS skall ha livslång antikoagulantibehandling med vitamin K antagonister, åtminstone så länge de har höga antikroppstitrar. En studie där warfarin jämfördes med rivoxaban är publicerad och den visade att warfarin gav färre retromboser och stroke (13).

Indikationer för utredning av antifosfolipidsyndrom

Vid följande tillstånd ska utredning avseende APS övervägas:

1. ATE eller VTE.
2. Tre eller fler oförklarliga konsekutiva missfall före graviditetsvecka 10+0.
3. Ett eller flera oförklarliga missfall av morfologiskt normal foster motsvarande gestationsålder från och med graviditetsvecka 10+0.
4. Intrauterin fosterdöd med morfologiskt normalt foster.
5. Prematur födsel före graviditetsvecka 34+0 på grund av eklampsi/svår preeklampsi och/eller placentainsufficiens med tillväxthämmat foster.

Prekonceptionell rådgivning vid antifosfolipidsyndrom

Kontrollera att diagnoskriterier för APS är uppfyllda, se Faktaruta 1. Ta anamnes avseende symptom på SLE, Sjögrens syndrom eller annan autoimmun sjukdom (se

www.reumatikerforbundet.org). Om kvinnan har SLE rekommenderas att sjukdomen varit i inaktiv fas sex månader innan graviditet.

Utredning av hereditär trombofili görs om det ej tidigare är utfört. Kontrollera aCL, anti- β_2 GPI samt LA om ej taget under de sista tre månaderna. Dessutom kontroll av Hb, TPK, kreatinin och ALAT, urinsticka, blodtryck och BMI. Vid misstanke om samtidig reumatisk sjukdom ska kvinnan remitteras till reumatolog. Förekomst av anti-Ro/SS-A- och anti-La/SS-B-antikroppar innebär ökad risk för utveckling av fetalt AV-block och neonatal lupus.

Handläggning under graviditet och postpartum vid antifosfolipidsyndrom

Gravida med APS skall skötas av obstetriker, i samarbete med reumatolog och internmedicinare med APS-erfarenhet. APS innebär en mycket förhöjd risk för graviditetskomplikationer såsom missfall, intrauterin fosterdöd, svår preeklampsi och tillväxthämning. Se Faktaruta 2.

Kvinnor med SLE riskerar att försämrans i sin grundsjukdom under graviditet. Kvinnan ska kvarstå på hydroxiklorokinbehandling.

Övervakning under graviditet

Kontrollera att diagnoskriterierna för APS är uppfyllda, se Faktaruta 1. Vid första besök kontrollera Hb, TPK, kreatinin och ALAT, urinsticka, blodtryck och BMI. Ta anamnes avseende symptom på SLE, Sjögrens syndrom eller annan autoimmun sjukdom.

Utredning av hereditär trombofili görs om det ej tidigare är utfört. Kontrollera aCL, anti- β_2 GPI, LA, ANA, SS-A- och SS-B-antikroppar om ej taget under de senaste tre månaderna..

Kontrollera D-vitaminstatus och substituera vid brist (11).

Tidig datering av graviditeten (graviditetsvecka 11+0 – 13+6) är av värde för att senare kunna upptäcka mycket tidig tillväxthämning. Täta tillväxtkontroller och flöde i arteria uterina senast från graviditetsvecka 24 rekommenderas. Under graviditeten ska skärpt observans iakttas avseende preeklampsi och tillväxthämning. Vid komplikation förlös på sedvanliga indikationer. Skärpt fosterövervakning vid vaginal förlossning.

Behandling vid OAPS under graviditet

Vissa centra rekommenderar behandling med enbart lågdos acetylsalicylsyra (ASA) om tidigare enbart obstetriska komplikationer. Kombinationsbehandling med ASA och LMH är sannolikt att föredra, speciellt vid höga titrar av aPL eller förekomst av flera aPL (8).

Behandling vid TAPS under graviditet

Dessa kvinnor står på livslång antikoagulantibehandling, oftast warfarin. Övergång till LMH kan ske före konception eller senast graviditetsvecka 5+6 och görs enligt schema, se Kapitel 4. NOAK sätts ut före konception eller vid känd graviditet. Det finns inga studier som jämför låg- med högdos-LMH vid APS. Sannolikt är högdos-LMH att föredra. Alla sätts in på lågdos-ASA (14).

Behandling vid CAPS under graviditet

Patienten vårdas på intensivvårdsavdelning och behandlas i samråd med koagulationsspecialist, reumatolog, och andra berörda specialister beroende på vilka organsystem som är påverkade. Plasmaferes, antikoagulantia och kortikosteroider är en del av behandlingsarsenalen. Förlös så snart kvinnan stabiliserats.

Behandling postpartum

Trombosprofylax bör fortgå minst tolv veckor postpartum. LMH, ASA och warfarin är inte kontraindicerade under amning. Vi rekommenderar att kvinnor med OAPS följs upp av reumatolog. Vid TAPS remitteras kvinnan tillbaka till sin ordinarie mottagning för fortsatt antikoagulantibehandling. Vid reumatoid artrit och andra autoimmuna sjukdomar finns risk för försämring första halvåret efter graviditet, varför snar uppföljning hos reumatolog rekommenderas. Lågdoserade och medelhögt doserade gestagena p-piller samt hormonspiral kan användas som preventivmedel.

Tilläggsbehandling vid graviditetskomplikation trots profylax

Om kvinnan trots profylax med ASA/LMH får graviditetskomplikation eller recidivtrombos behandlas hon mer intensivt och i samråd med reumatolog, hematolog eller koagulationsspecialist. Se Faktaruta 2.

Kortikosteroider kan vara indicerade vid aktiv SLE för immunsuppression.

Hydroklorokinofosfat (Plaquenil), som ges till alla gravida med SLE, skulle kanske kunna förbättra utgången även vid OAPS utan SLE. Intravenös behandling med gammaglobulin eller plasmaferes kan övervägas, men det saknas bekräftelse på effekt genom randomiserade studier. I speciella fall med mycket höga antikroppstitrar kan också immunosuppressiv behandling vara indicerad. Komplementinaktivering samt B-cellsinhibering (rituximab) kanske skulle vara effektiv men studier saknas.

Behandling vid förekomst av andra fosfolipidantikroppar

Att ge antikoagulantia vid enbart förekomst av andra fosfolipidantikroppar än aCL, anti- β_2 GPI samt LA är omtvistat, då kunskapen är otillräcklig för att kunna ge rekommendationer.

Faktaruta 1

Definition av antifosfolipidsyndrom (APS)

APS föreligger om minst ett kliniskt och ett biokemiskt kriterium uppfylls.

Minst en av följande kliniska parametrar:

1. Arteriell eller venös tromboembolism.
2. Tre eller fler oförklarliga konsekutiva missfall före graviditetsvecka 10+0.
3. Ett eller fler oförklarliga missfall av morfologiskt normalt foster motsvarande gestationsålder från och med graviditetsvecka 10+0.
4. Intrauterin fosterdöd med morfologiskt normalt foster.
5. Prematur födsel före graviditetsvecka 34+0 på grund av eklampsi/svår preeklampsi och/eller placentainsufficiens med tillväxthämmat foster.

Minst en av följande biokemiska parametrar ska vara positiva vid två tillfällen med minst tolv veckors intervall:

6. Kardiolipinantikroppar (aCL) IgG och/eller IgM isotyper i medelhög eller hög titer.
7. β_2 -glykoprotein I antikroppar (anti- β_2 GPI) IgG och/eller IgM isotyper i medelhög eller hög titer, och/eller
8. Lupus antikoagulans (LA)

Faktaruta 2

Behandling vid obstetriskt antifosfolipidsyndrom

1) LMH ges i normaldosprofylax enligt Kapitel 4. LMH kan startas före konception eller så snart graviditet konfirmerats och ges dagligen fram till och med 12 veckor postpartum.

2) Lågdos ASA dagligen under graviditet och minst 12 veckor postpartum, samt se nedan.

Vid tidigare graviditetskomplikation trots profylax enligt punkt 1 och 2 ovan påbörjas profylax alltid före konception med högdosprofylax LMH samt ASA.

Observera! Patienter med LA eller aCL/ anti- β 2GPI antikroppar i hög titer har kvarstående risk för både VTE och ATE även efter graviditet och puerperium. Dessa patienter ska fortsätta med åtminstone ASA även efter 12 veckor postpartum och remitteras till reumatolog eller internmedicinare för fortsatt uppföljning.

Behandling vid trombotiskt antifosfolipidsyndrom

Dessa kvinnor står på kontinuerlig antikoagulantibehandling och övergång till LMH+ASA bör ske före konception eller senast graviditetsvecka 5.

1) LMH ges i högdosprofylax enligt Kapitel 4.

2) Lågdos ASA dagligen.

LMH och ASA ges initialt postpartum. Därefter återgång till tidigare antikoagulantibehandling, om denna är förenlig med amning.

Referenser

1. 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.
2. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
3. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:917-30.
4. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707.
5. de Jesús GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:795-813.
6. Girardi G, Mackman N. Tissue factor in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss: a pro-inflammatory molecule. *Lupus*. 2008;17:931-6.

7. Redecha P, Tilley R, Tencati M, et al. Tissue factor: a link between neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. *Blood*. 2007;110:2423-31
8. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffati A, et al. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (EUROAPS): a survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:387-95.
9. Wong LF, Porter TF, de Jesús GR. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus*. 2014;23(12): 1226-8.
10. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation.
11. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. *Autoimmun Rev*. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:685-96.
12. Andreoli L, Chighizola B, Banzato A, Pons-Estel GJ, de Jesus GR, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with Pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Car Res*. 2013;65(11):1869-73.
13. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Rivoxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med*. 2019;171:685-94
14. Green-top Guideline No. 37a: Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk. www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a.