

LANDELIJKE RICHTLIJN

HERHAALDE MISKRAAM

ANTIFOSFOLIPIDEN SYNDROOM EN ZWANGERSCHAP

Doel

Deze richtlijn richt zich op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, volgens de huidige maatstaven, voor vrouwen met een herhaalde miskraam, voornamelijk als gevolg van het antifosfolipiden syndroom. De richtlijn richt zich tevens op het opstellen van een eenduidig beleid omtrent het antifosfolipiden syndroom reeds preconceptioneel, gedurende de zwangerschap en in de post-partum periode. Dit houdt in: het tijdig diagnosticeren en starten met tromboseprofyaxe om zodoende het risico op trombose en complicaties in het beloop te minimaliseren.

Deze richtlijn is bedoeld als leidraad voor zowel de eerste- als tweedelijnszorg, met als doelgroep alle zorgverleners die betrokken zijn bij de begeleiding van vrouwen met een herhaalde miskraam, en zij die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van het antifosfolipiden syndroom in en rondom de zwangerschap, zoals gynaecologen/obstetrici, internisten, huisartsen en klinisch – chemisch analisten.

Niet zwangere vrouwen met het antifosfolipiden syndroom en vrouwen met Systemische Lupus Erythematosus met antifosfolipiden antistoffen vallen in dit protocol buiten beschouwing.

Inhoudsopgave

Inleiding, definities en afkortingen	4
DEEL 1 Herhaalde Miskramen	
Achtergrondinformatie	5
Preconceptionele adviezen	5
Diagnostiek	8
Therapie	9
DEEL 2 Antifosfolipiden syndroom	
Algemeen	10
Risico op trombose	10
Pathofysiologie	10
Diagnostiek	11
Preventie complicaties	12
Behandeling	12
Aanbevelingen	14
Bronnen	15
Bijlagen	
Overzicht diagnostiek en behandeling herhaalde miskramen	16
Aanvraagformulier postnataal chromosoomonderzoek	17
Flowchart behandeling zwangere met APS	18

Inleiding en Definities

Een miskraam is de meest voorkomende zwangerschapscomplicatie ⁸.

Indien een vrouw twee of meer miskramen heeft gehad, wordt dit gedefinieerd als een herhaalde miskraam. Vroeger sprak men ook wel van een habituele abortus.

Bij een herhaalde miskraam:

- Moet de zwangerschap geobjectiveerd zijn, minstens middels een zwangerschapstest
- De zwangerschappen kunnen van verschillende partners zijn
- De miskramen hoeven niet achter elkaar plaats te hebben gevonden, waarbij de vrouw voor of tussen de miskramen één of meer kinderen kan hebben gekregen.

De grootste risicofactor voor herhaalde miskramen is de leeftijd van de vrouw ¹.

Er wordt bij meer dan de helft van de vrouwen met herhaalde miskramen geen oorzaak aangetoond.

Verworven en erfelijke risicofactoren voor veneuze trombose, trombofilie, worden als oorzaak gevonden bij een klein deel van de vrouwen met herhaalde miskramen. Er bestaat een verband tussen een belaste obstetrische voorgeschiedenis (intra-uteriene vruchtdood, ernstige intra-uteriene groeivertraging, herhaalde miskramen, vroege pre-eclampsie, partus immaturus) en diverse trombofiliefactoren zoals o.a. het lupus anticoagulans, positieve anticardiolipine antistoffen ².

Het antifosfolipiden syndroom (APS) is een auto-immuun gemedieerde aandoening die zowel geïsoleerd als secundair aan andere auto-immuunziekten voorkomt.

Voor de diagnose APS is de aanwezigheid vereist van tenminste één klinisch verschijnsel (o.a. trombose, herhaalde miskramen of intra-uteriene vruchtdood) en het bij herhaling aanwezig zijn van lupus anticoagulans (LAC) en/of matig tot hoge spiegels anticardiolipine-antistoffen (ACA's) of β 2-glycoproteïne-antistoffen ².

In deze richtlijn zullen de diagnostische mogelijkheden voor vrouwen met herhaalde miskramen in Suriname aan de orde komen en de profylactische danwel therapeutische maatregelen m.b.t. APS en de zwangerschap worden besproken en aanbevelingen gedaan worden voor de dagelijkse praktijk.

Afkortingen

APS	Antifosfolipiden syndroom
(o)APS	(obstetrisch) Anti-fosfolipiden syndroom
IUGR	Intra-uteriene groeiretardatie
IUVD	Intra-uteriene vruchtdood
LAC	Lupus Anticoagulans
aCL	Anticardiolipin antistoffen
aPL	Antifosfolipiden antilichamen
PE	Pre-eclampsie
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
CVA	Cerebro Vasculair Accident
TIA	Transient Ischemic Attack
PGD	Preïmplantatie Genetische Diagnostiek
PGS	Preïmplantatie Genetische Screening
RCT	Randomized Controlled Trial
α-β2-GPI	Anti- β 2-glycoproteïne-1
ANA	Anti nucleaire antistoffen
LAC	Lupus anticoagulans

DEEL 1 Herhaalde miskraam

Achtergrondinformatie

Ongeveer 15 -20 % van alle vastgestelde zwangerschappen eindigt in een miskraam. 90 % van alle miskramen vindt vòòr een zwangerschapsduur van 12 weken plaats ⁸. Als je één miskraam hebt meegemaakt is de kans op herhaling in een volgende zwangerschap niet of nauwelijks verhoogd, maar na twee miskramen is de kans ongeveer 25 %, en na drie miskramen is dit ongeveer 35 % ⁹. Ongeveer 1 tot 3 procent van alle vrouwen die zwanger worden, krijgt te maken met herhaalde miskramen. Extra-uteriene graviditeit, Mola Hydatidosa zwangerschap en biochemische zwangerschappen vallen niet onder herhaalde miskramen.

Bij miskramen die vroeg in de zwangerschap optreden spelen veelal embryonale factoren een rol, terwijl maternale factoren vaker een rol spelen bij miskramen later in de zwangerschap.

De maternale leeftijd is de grootste risicofactor, en bedraagt > 50 % voor vrouwen van 42 jaar, en loopt zelfs op tot 75 % voor 45-jarige vrouwen.

Risicofactoren die geassocieerd worden met herhaalde miskramen zijn ³:

1. Cytogenetische factoren
2. Endocriene factoren
3. APS en trombofilie
4. Hyperhomocysteïnemie
5. Leefgewoonten
6. Uteriene factoren

Preconceptionele adviezen

Voor algemene preconceptionele adviezen verwijzen we naar de richtlijn “**Prenatale zorg in Suriname**”

Tip:

1. Vraag koppels de vragenlijst van www.zwangerwijzer.nl in te vullen voor een snel en makkelijk overzicht van de patiënte en haar partner.

2. Maak gebruik van www.preconceptieindicatielijst.nl als leidraad voor welke stappen te ondernemen.

Volgens de WHO heeft een uitgebreid preconceptioneel consult een positief effect op de gezondheid van moeder en kind ⁷.

Besprek tijdens het preconceptioneel consult:

- Wat een miskraam precies inhoudt,
- Welke risicofactoren geassocieerd zijn met het optreden van herhaalde miskramen,
- Hoe groot de kans is op een herhaalde miskraam,
- Wat de vrouw zelf kan doen om een miskraam te voorkomen

Aanbeveling

Bied elke vrouw met twee of meer miskramen een preconceptioneel consult aan.

Ad1. Cytogenetische factoren – Parentale factoren ¹

De prevalentie van een chromosoomafwijking in de algemene populatie is laag (0,7 % en stijgt tot 5,2 % na drie miskramen). Er wordt geadviseerd af te zien van karyotypering in een laagrisicogroep (zie tabel 1).

Tabel 1: Advies diagnostiek bij paren met herhaalde miskraam ³

	<i>Doen</i>	<i>Niet doen</i>	<i>Bewijskrachtniveau</i>
Karyotyperen man en vrouw			
<ul style="list-style-type: none">Vrouw < 34 jaar t.t.v. 2^e miskraam (ongeacht aantal miskramen)	X		B
<ul style="list-style-type: none">Vrouw 34-39 jaar t.t.v. 2^e miskraam	Afhankelijk van familieanamnese en aantal miskramen		
<ul style="list-style-type: none">Vrouw ≥ 39 jaar t.t.v. 2^e miskraam (ongeacht aantal miskramen)		X	
Karyotyperen conceptus		X	C
Progesteron in luteale fase		X	B
Schildklierfunctie bepalen		X	C
Glucose bepalen		X	C
LAC, ACA IgG en IgM	X		B
AT III, proteïne C proteïne S, F V-Leiden, factor II en VIII		X*	B
Random homocysteïne	X		B
BMI vaststellen	X		B
Leefgewoonten vaststellen (roken/alcohol/koffie)	X		B

* Diagnostiek naar trombofiliefactoren dient wel plaats te vinden bij veneuze trombo-embolie in de voorgeschiedenis en een eerstegraads familielid met bekend trombofiliedefect én veneuze trombo-embolie.

Aanbeveling

Bied elke vrouw tot de leeftijd van 34 jaar ten tijde van het herhaalde miskraam genetisch onderzoek aan

Bied genetisch onderzoek aan vrouwen van 34 tot 39 jaar afhankelijk van het aantal doorgemaakte miskramen en van het voorkomen van herhaalde miskramen bij eerstegraads familieleden

Verricht niet routinematig genetisch onderzoek bij vrouwen van 39 jaar en ouder, onafhankelijk van het aantal doorgemaakte miskramen.

Aanbeveling

Bij vaststellen van een chromosoomafwijking bij een of beide ouders, verwijs naar een klinisch geneticus voor bespreken van individuele kansen.

Cytogenetisch onderzoek Suriname

Medisch Wetenschappelijk Instituut

Afdeling: Celbiologie

Adres: Kernkampweg 5-7

Telefoon: +597 441071 / 441007 / 499071 EXT. 610

"Postnataal Chromosomenonderzoek"

Per persoon srd 1065

Verzekeringen: SZF(srd250), overige verzekeringen geen vast bedrag

Samenwerking met UMC Groningen Prof. Dr. Conny M. A. van Ravenswaaij, klinisch geneticus

ALTIJD vooraf bellen: Ma-Vr 08.00-14.30uur

Inzet dagen: Ma-Di-Vr

Formulier invullen (zie bijlag 2)

Bloedafname te AZP prikpunt (heparine "groene" buis)

(wijzigingen voorbehouden)

Cytogenetische factoren – Foetale factoren ¹

Omdat numerieke chromosoomafwijkingen die in een zwangerschapsproduct geconstateerd worden na een miskraam geen verhoogd herhalingsrisico hebben, voegt het karyotyperen van het zwangerschapsproduct niets toe aan het achterhalen van onderliggende factoren van een miskraam en is het bovendien zonder therapeutische consequenties.

Aanbeveling

Verricht niet routinematig genetisch onderzoek van het miskraamweefsel bij herhaalde miskramen.

Ad 2. Endocriene factoren ¹

Progesteron suppletie

Momenteel is er onvoldoende bewijs om behandeling met progesteron te starten bij een zwangerschap na een herhaalde miskraam, ter verbetering van de uitkomst.

De luteale insufficiëntie is eerder het gevolg van een miskraam, dan de oorzaak. Toch kan het wellicht een hoopvolle boodschap zijn aan vrouwen, aangezien er geen andere effectieve behandeling bekend is.

Diabetes Mellitus

Vanwege de lage prevalentie van diabetes mellitus bij vrouwen met een herhaalde miskraam is het niet geïndiceerd asymptomatische vrouwen met een herhaalde miskraam te screenen hiervoor. Er is

bewijs dat vrouwen met diabetes mellitus en hoge HbA1c-spiegels in het eerste trimester een verhoogd risico op miskramen hebben, terwijl het risico bij goed ingestelde patiënten niet verhoogd is. De Surinaamse populatie bestaat grotendeels uit bevolkingsgroepen met een verhoogd risico op diabetes.

Aanbeveling

Er is onvoldoende bewijs om routinematig progesteron aan te bieden bij herhaalde miskramen

Bepaal niet routinematig schildklierhormonen in de diagnostiek bij herhaalde miskramen

Bepaal een nuchter glucose bij vrouwen met herhaalde miskramen vanwege de hoge incidentie diabetes mellitus in Suriname. Verwijs vrouwen met diabetes mellitus naar de internist voor behandeling en adequate instelling reeds preconceptioneel.

Ad 3. Antifosfolipiden syndroom ¹

Reeds preconceptioneel dienen vrouwen met bekende APS te worden ingelicht over de klinische consequenties hiervan. De toegenomen kans op trombo-embolie dient vooraf besproken te worden. Het is bewezen zinvol te zijn om vrouwen met het APS te behandelen met anticoagulantia, terwijl de duur van de behandeling en het type antistolling nog onduidelijk is. Het zou mogelijk voordelig kunnen zijn reeds preconceptioneel met aspirine te starten.

Internist

Verwijs reeds preconceptioneel bij vastgestelde APS naar de internist voor medebehandeling en follow-up vooral in geval van een doorgemaakte trombo-embolie in de voorgeschiedenis.

Erfelijke trombofiliefactoren ¹

Vrouwen met een erfelijke trombofilie blijken een hogere kans te hebben op miskramen.

Aanbeveling

Bespreek reeds preconceptioneel de klinische consequenties van APS en zwangerschap.

Start reeds preconceptioneel met aspirine 1 dd 80 mg bij vastgestelde APS.

Ad 4. Hyperhomocysteinemie ¹

Er bestaat een verband tussen maternale hyperhomocysteinemie en een verhoogde kans op een miskraam. Dit ziektebeeld wordt veroorzaakt door een lage foliumzuur inname en heeft als gevolg een afwijkende vaatontwikkeling van de placenta.

Aanbeveling

Adviseer alle vrouwen reeds preconceptioneel te starten met foliumzuur 1 dd 0.5mg

Tabel 2: Advies therapie bij paren met herhaalde miskraam ³

	<i>Doen</i>	<i>Niet doen</i>	<i>Bewijskrachtniveau</i>
Pre-implantatie genetische screening		X	Geen RCT's
Pre-implantatie genetische diagnostiek (Indicatie: structurele chromosoomafwijking bij man of vrouw)	?*		Geen RCT's
Progesteron of hCG		X	B
Corrigeren uterusanomalie		X	Geen RCT's
Anticoagulante behandeling (indicatie antifosfolipidensyndroom)	X**		B
Anticoagulante behandeling (indicatie erfelijke trombofiliefactor)		X	B
Advies afvallen (bij verhoogde BMI)	X		B
Roken staken	X		B
Gezonde voeding	X		C

** PGD kan overwogen worden bij vastgesteld dragerschap van een structurele chromosoomafwijking bij de man of vrouw. Het besluit tot PGD zal mede afhankelijk zijn van andere factoren, zoals het aantal doorgemaakte miskramen, het type chromosoomafwijking en bijkomende ongewenste subfertiliteit. Indien indicatie voor PGD dient dit in het buitenland te geschieden. PGD en PGS zijn (nog) niet mogelijk in Suriname.*

*** Zie advies onder APS*

Aanbeveling

Behandel bij herhaalde miskramen alléén indien er een aangetoonde oorzaak is en de behandeling effectief is bewezen volgens bovenstaand tabel.

DEEL 2 Antifosfolipiden syndroom^{4,5}

Algemeen

Ongeveer 50 % van de patiënten met SLE heeft antifosfolipiden antistoffen. Over de geïsoleerde vorm zijn geen cijfers bekend. Uit prospectieve studies is gebleken dat LAC de belangrijkste voorspeller is van een slechte prognose bij zwangeren met APS. De aanwezigheid van alle drie antifosfolipiden antistoffen blijkt eveneens een slechte prognostische factor te zijn. De klinische verschijnselen van APS zijn recht evenredig met de titer van aCL van de IgG-klasse. De invloed van anti- β_2 glycoproteïne-antistoffen tijdens de zwangerschap zou verder onderzocht moeten worden. Antifosfolipiden antistoffen worden vaker vastgesteld bij zwangeren met ernstige (pre-) eclampsie, IUGR of IUVD, partus immaturus.

Bij patiënten met APS is er in het algemeen een verhoogd risico op trombocytopenie, huidafwijkingen, hypertensie, proteïnurie, nierinsufficiëntie, TIA, CVA, amaurosis fugax, chorea, myelitis transversa, vasculaire dementie, kleplijden, myocardinfarcten, pulmonale hypertensie, hemolytische anemie en in het ergste geval zelfs multi-organafalen.

Risico op trombose

De zwangerschap en post-partum periode zijn onder normale omstandigheden geassocieerd met een verhoogd risico op trombose. Dit risico is nóg hoger bij zwangeren met APS. Uit prospectieve studies is gebleken dat het risico op trombo-embolische aandoeningen tijdens de zwangerschap en post-partum periode 5 tot 12 % bedraagt bij vrouwen met bekende APS, vergeleken met 0.025 tot 0.10 % in de algemene obstetrische populatie. Geassocieerd met SLE is de kans op trombose zelfs 70 % vergeleken met 22 % in afwezigheid van SLE¹⁰.

Pathofysiologie

Het mechanisme achter de pathogenese van obstetrische morbiditeit bij APS is nog niet geheel opgehelderd. Er bestaat een correlatie tussen de aanwezigheid van lupus anticoagulans antistoffen of anticardiolipine antistoffen en late IUVD, PE, partus immaturus en IUGR. Bij deze patiëntengroep blijkt vaker sprake te zijn van utero-placentaire trombose en vasculaire insufficiëntie, hetgeen slechte prognostische factoren zijn.

aPL lijkt een direct effect te hebben op de trofoblastfunctie van de menselijke placenta, waardoor de levensvatbaarheid van trofoblasten, syncytialisatie en het vermogen tot invasie afnemen.

APS-geassocieerde zwangerschapscomplicaties kunnen ook een algemeen auto-immuun mechanisme weerspiegelen, en aPL kan de productie van hormonen en signaalmoleculen door cellen in de trofoblast beïnvloeden. In een studie naar pathologie van lupus zwangerschappen, waarvan er verschillende gecompliceerd waren door APS-gerelateerde trombose, onthulde placentaweefsel duidelijke inflammatoire en vasculaire veranderingen die in wezen niet te onderscheiden waren van placentaweefsel van pre-eclampsie zwangerschappen⁵.

Diagnostiek

Het antifosfolipiden syndroom wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van minstens één klinisch verschijnsel (obstetrisch danwel vasculair) in combinatie met de aanwezigheid van één van beide laboratorium criteria.

Tabel 3: Criteria ter vaststelling van het antifosfolipiden syndroom ^{4,5}

Criteria	Definitie
Klinische criteria	
Obstetrisch	Drie of meer opeenvolgende spontane abortus, AD < 10 weken (afwezigheid van maternale anatomische of hormonale of chromosomale pathologie bij een van beide ouders)
	Eén- of meerdere onverklaarde foetale sterfte, AD ≥ 10 weken (aanwezigheid van een normale anatomie bij prenatale echo of de afwezigheid van anatomische afwijkingen bij direct postnataal lichamelijk onderzoek)
	Eén of meer vroeggeboortes van een morfologisch normale neonat onder AD 34 weken als gevolg van: <ul style="list-style-type: none">- Ernstige pre-eclampsie- Eclampsie- Kenmerken passend bij placenta insufficiëntie:<ul style="list-style-type: none">o Lage score op biofysische profielo Abnormale Doppler bevindingeno Oligohydramniono Geschat gewicht onder het tiende percentiel (IUGR of SGA)
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
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)

Aanbeveling

Ter vaststelling van het antifosfolipiden syndroom dient één klinisch verschijnsel (obstetrisch dan wel vasculair) aanwezig te zijn in combinatie met één of beide laboratorium criteria.

Bij alleen zwangerschapsgelateerde morbiditeit is er sprake van het obstetrische APS (oAPS). Ongeveer 30-40% van de mensen met SLE hebben ook APS. De aanwezigheid van LAC is de grootste risicofactor voor het ontwikkelen van arteriele of veneuze trombose. Daarnaast neemt het risico op trombose toe met het aantal positieve aPL; 'triple positieve patiënten' (LAC, aCL, a- β 2-GPI) hebben het hoogste risico op een trombotisch 'event'. In het geval van een veneuze trombo-embolie (VTE) wordt er gestart met LMWH's in de acute fase met vervolgens een vitamine K antagonist (streef INR 2.0-3.0).

Preventie complicaties

Een zwangere met het antifosfolipiden syndroom is een high risk zwangere en dient meteen ingestuurd te worden naar de gynaecoloog. Prenatale controles bij patiënten met APS dienen erop gericht te zijn complicaties aan het licht te brengen en te voorkomen (PE, IUGR en vasculaire trombose).

Adviezen prenatale controle bij zwangere met APS

- Controle gynaecoloog volgens zorgpad PNC (zie richtlijn prenatale zorg)
- Controleer elk trimester het trombocytengetal i.v.m. risico op trombopenie
- Structurele echo bij AD 19- 22 weken
- Foetale biometrie bij AD 24- 28- 32 en 36 weken
- Wees bedacht op ontwikkelen pre-eclampsie

Behandeling

Er is bewijs dat reeds preconceptioneel starten van aspirine de zwangerschapsuitkomsten verbetert. Er wordt geadviseerd op z'n laatst bij een positieve zwangerschapstest te starten met aspirine en bij een echografisch positieve hartactie te starten met LMWH. Start bij vasculaire APS LMWH in therapeutische dosering gezien de verhoogde kans op trombose, waarbij in de post-partum periode VKA gecontinueerd mag worden. Bij obstetrische APS wordt er bij foetale sterfte of onverklaarde miskramen geadviseerd LMWH in profylactische dosering i.c.m. aspirine te starten. Indien er sprake is van vroeggeboorte a.g.v. eclampsie, pre-eclampsie of andere tekenen van placentaire insufficiëntie wordt geadviseerd alleen aspirine te starten⁵.

Aanbeveling

Bij zwangeren met APS op basis van een trombo-embolisch event, wordt een therapeutische dosering van LMWH gedurende de zwangerschap geadviseerd. Gezien het verhoogd risico op PE wordt tevens een lage dosering aspirine geadviseerd (zoals eenmaal daags 80 mg acetylsalicylzuur

Aanbeveling

Bij zwangeren met APS op basis van herhaalde miskramen of onverklaarde foetale sterfte wordt gedurende de zwangerschap profylactisch LMWH in combinatie met een lage dosering aspirine geadviseerd. Dit zou het risico op herhaling van abortus halveren. Post-partum 6 weken profylactisch LMWH gebruiken i.c.m. aspirine ofwel een vitamine-K antagonist.

Aanbeveling

Bij zwangeren met APS op basis van 1 of meer premature partussen van een morfologisch normaal kind onder de 34 weken door ernstige PE, eclampsie of andere aanwijzingen voor uteroplacentaire insufficiëntie, wordt een lage dosering aspirine geadviseerd.

Aanbevelingen

- Bied elke vrouw met twee of meer miskramen een preconceptioneel consult aan
 - Bied elke vrouw tot de leeftijd van 34 jaar ten tijde van het herhaalde miskraam genetisch onderzoek aan
 - Bied genetisch onderzoek aan vrouwen van 34 tot 39 jaar afhankelijk van het aantal doorgemaakte miskramen en van het voorkomen van herhaalde miskramen bij eerstegraads familieleden
 - Verricht niet routinematig genetisch onderzoek bij vrouwen van 39 jaar en ouder, onafhankelijk van het aantal doorgemaakte miskramen.
 - Bij vaststellen van een chromosoomafwijking bij een of beide ouders, verwijs naar een klinisch geneticus voor bespreken van individuele kansen.
 - Verricht niet routinematig genetisch onderzoek van het miskraamweefsel bij herhaalde miskramen.
 - Bespreek reeds preconceptioneel de klinische consequenties van APS en zwangerschap.
 - Start reeds preconceptioneel met aspirine 1 dd 80 mg bij vastgestelde APS.
 - Adviseer alle vrouwen reeds preconceptioneel te starten met foliumzuur 1 dd 0.5mg
-
- Patiënten die reeds bekend zijn met APS dienen over de klinische consequenties hiervan voorafgaand aan hun zwangerschap te worden ingelicht
 - Ter vaststelling van het antifosfolipiden syndroom dient één klinisch verschijnsel (obstetrisch danwel vasculair) aanwezig te zijn in combinatie met één of beide laboratorium criteria.
 - Prenatale controles bij patiënten met APS dienen erop gericht te zijn complicaties aan het licht te brengen en te voorkomen (PE, IUGR en vasculaire trombose).
 - Controleer elk trimester het trombocytengetal bij zwangeren met APS.
 - Het advies is regelmatig prenatale controles bij de gynaecoloog met controle biometrie bij AD 20- 24- 28 – 32 en 36 weken
 - Bij zwangeren met APS op basis van een trombo-embolisch event, wordt een therapeutische dosering van LMWH gedurende de zwangerschap geadviseerd. Gezien het verhoogd risico op PE wordt tevens een lage dosering aspirine geadviseerd (zoals eenmaal daags 80 mg acetylsalicylzuur).
 - Bij zwangeren met APS op basis van herhaalde miskramen of onverklaarde foetale sterfte wordt gedurende de zwangerschap profylactisch LMWH in combinatie met een lage dosering aspirine geadviseerd. Dit zou het risico op herhaling van abortus halveren. Post-partum 6 weken profylactisch LMWH gebruiken i.c.m. aspirine ofwel een vitamine-K antagonist.
 - Bij zwangeren met APS op basis van 1 of meer premature partussen van een morfologisch normaal kind onder de 34 weken door ernstige PE, eclampsie of andere aanwijzingen voor uteroplacentaire insufficiëntie, wordt een lage dosering aspirine geadviseerd.

Referenties

1. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/herhaalde_miskraam/herhaalde_miskraam_-_startpagina.html
2. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/preventie_vte_in_de_verloskunde/trombofilie_en_zwangerschapscomplicaties.html
3. <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Herhaalde-miskraam-2.0-08-06-2007.pdf>
4. <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2017/12/Antifosfolipidesyndroom-en-Zwangerschap-2.0-09-11-2007.pdf>
5. Uptodate. Antiphospholipid syndrome: Pregnancy implications and management in pregnant women. Charles J. Lockwood et al. Mar 2022.
6. Pubmed. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. Sotirios H. Saravelos, Lesley Regan. Dec 2011.
7. Preconception care to improve pregnancy outcomes: clinical practice guidelines. Hani Atrash, Brian Jack. Dec 2020.
8. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miskraam/startpagina_-_miskraam.html
9. Landelijke Richtlijn Miskraam; Vakgroep Gynaecologie Suriname
10. Factor V Leiden and Thrombosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Meta-analysis. R. Kaiser et al. 2010

Auteur	Drs. Rubinah Paidin (ANIOS)
Supervisie	Drs. Malthy Sietaram namens de vakgroep Gynaecologen Suriname
Uitgebracht	Oktober 2022

Bijlagen

Bijlage 1 Overzicht diagnostiek en beleid bij herhaalde miskramen

ALGEMENE INFORMATIE	RISICOFACTOREN
<ul style="list-style-type: none"> • Herhaalde miskraam = 2 of meer miskramen • Adviseer preconceptioneel gesprek gynaecoloog bij herhaalde miskramen • Adviseer standaard foliumzuur • Bied bij nieuwe zwangerschap vroeg vitaliteitsecho's aan 	<ul style="list-style-type: none"> • Circa 50% onverklaard • Leeftijd • Leefstijl ; BMI, roken, alcohol, drugs • Adenomyosis/ uterus myomatosis • Uteriene vormafwijkingen • Chromosomen • Immunologie
DIAGNOSTIEK	BEHANDELING
Leefstijl anamnese man en vrouw	Counseling leefstijlaanpassingen (afvallen, gezond eten, stoppen roken, alcohol, drugs)
Obstetrische anamnese (beloop zwangerschap, partus en kraamperiode)	Afhankelijk van risicofactoren start aspirine 1 dd 80 mg vòòr AD 16 weken. Verwijs naar gynaecoloog indien high risk graviditeit
Karyotypering <u>alleen</u> bij risicofactoren (zie tabel 1 richtlijn)	Indien afwijkend: genetische counseling
Antifosfolipiden antistoffen (LAC, anticardiolipine, beta2 glycoproteine)	Indien positief verwijs 2 ^e lijn; herhalen na 6 – 12 weken. Overweeg ook direct starten LMWH i.c.m. aspirine
Anatomie uterus; transvaginale echo	Indien afwijkend verricht diagnostiek naar afwijkingen in tractus genitalis
Indien 2 ^e trimester miskramen; verdenking cervixinsufficiëntie	Herhaalde echoscopische follow up van de cervix Cerclage alleen op strikte indicatie
Bij 3 of meer miskramen en bloedverlies in het 1 ^e trimester	Overweeg progesteron 2dd 400mg vaginaal tot AD 16 weken
NIET AANBEVOLEN	NIET AANBEVOLEN
<ul style="list-style-type: none"> • Routinematig karyogram/ genetische screening • Trombofilie onderzoek zonder risicofactoren • Prolactine bepalen • Ovariële reservetesten, androgeen bepaling, vitamine D deficiëntie 	<ul style="list-style-type: none"> • Toedienen metofrmine, ovulatie – inductie, bromocriptine • Chirurgische correctie uteriene vormafwijking • Endometrium scatching • Poliep- of adhesieverwijdering • Routinematig progesteron toediening

Bijlage 2: Aanvraagformulier Postnataal Chromosomenonderzoek



Medisch Wetenschappelijk Instituut

Afdeling Celbiologie Kernkampweg 5 – POB 537; Tel. 441007 tst. 610

Aanvraagformulier Postnataal Chromosomenonderzoek

In te vullen door de aanvrager:

Datum aanvraag: ____/____/____

Ziekenhuis/afdeling: _____

Arts: _____

Registratie nr. patiënt: _____

Verzekering: _____

Naam patiënt: _____

Telefoonnr.: _____

Geboortedatum: ____/____/____

Geslacht: man vrouw

Leeftijd ouders: vader moeder

Indicatie:

- 1. Herhaalde spontane abortus (≥ 2)
- 2. Congenitale afwijkingen
- 3. Sterke verdenking op trisomie
 - a. 21 (syndroom van Down)
 - b. 13 (syndroom van Patau)
 - c. 18 (syndroom van Edwards)
- 4. Abnormale geslachtelijke ontwikkeling of functie:
 - a. Verdenking Turner syndroom
 - b. Verdenking Klinefelter syndroom
 - c. Geslachtsbepaling
 - d. Overige.....
- 5. Kans op dragerschap familiale chromosoomafwijking
- 6. Anders.....

Materiaal: bloed*

* 0-2 jaar: 2 ml heparine bloed; 2 jaar en ouder: 3-5 ml heparine bloed.

Bijzonderheden/toelichting (altijd invullen):

NB: Altijd bellen voor een afspraak!

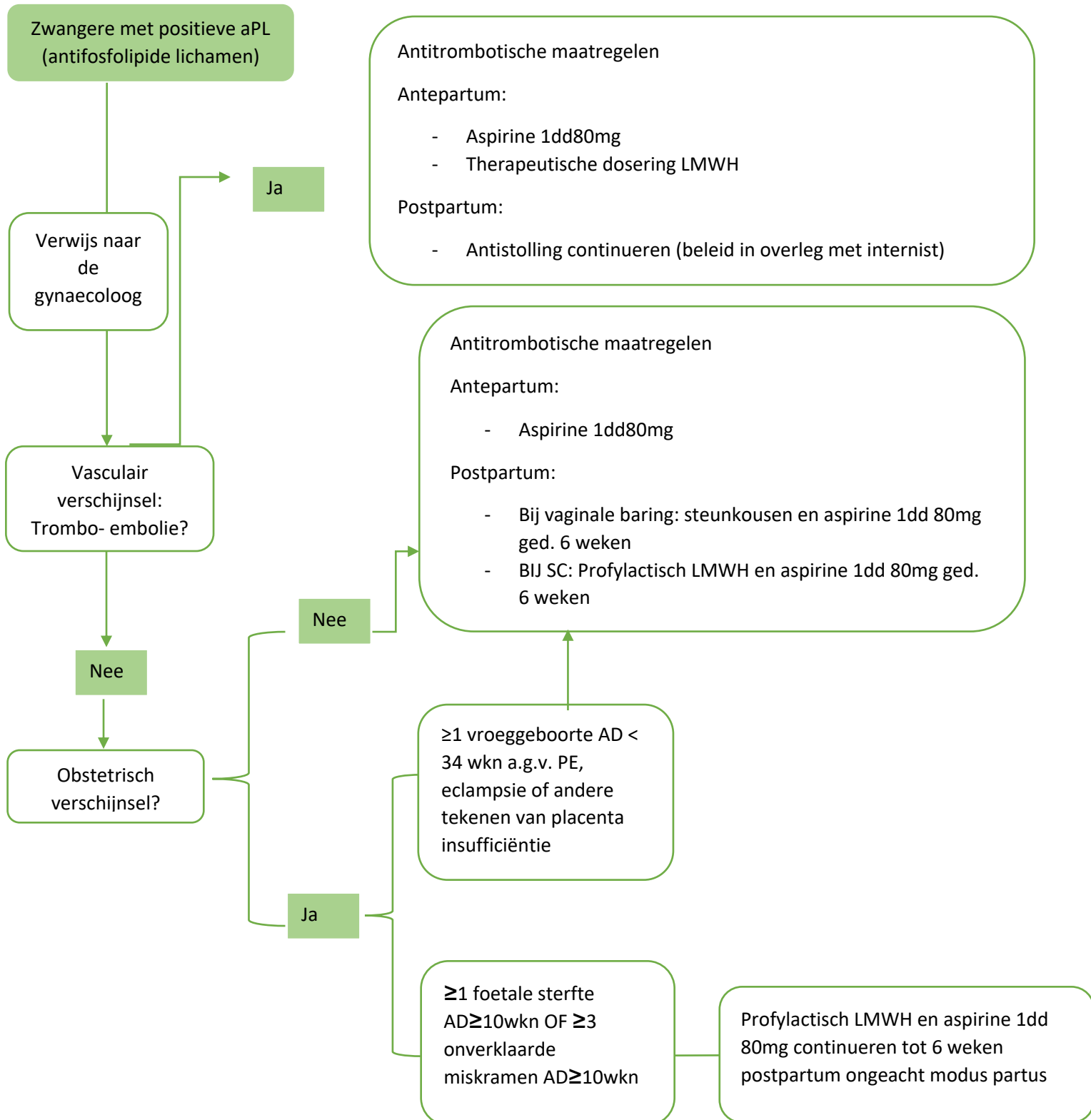
In te vullen door MWI lab:

Labnummer: ____/____/____ Datum ontvangen: ____/____/____ Tijd: _____

Betaald: ____/____/____ Resultaat verzonden: ____/____/____

Bijlage 3

Flowchart: Antitrombotische maatregelen gedurende de zwangerschap en post- partum periode bij vrouwen met het antifosfolipiden syndroom of antifosfolipiden antilichamen



Websites met informatie over APS (en zwangerschap): <https://www.antifosfolipidensyndroom.nl>