



Leiden University
Medical Center

Antifosfolipidensyndroom (APS) consequenties voor antitrombotisch management

Prof. Dr H.C.J. Eikenboom
Trombose en Hemostase
LEIDEN



✉ H.C.J.EIKENBOOM@LUMC.NL

Disclosures belangen: Jeroen Eikenboom

Disclosures	Companies
Shareholder	-
Grant / Research Support	CSL Behring research funding
Consultant	-
Employee	-
Paid Instructor	-
Speaker bureau	-

Internationale consensus criteria voor APS

Kliniek	Minimaal 1 klinisch criterium
Trombose	Arterieel
	Veneus
	Kleine vaten (exclusief tromboflebitis)
Zwangerschapscomplicaties	≥3 onbegrepen spontane abortussen <10 weken
	Premature geboorte <34 weken ten gevolge van pre-eclampsie of falende placenta
	Onbegrepen foetale dood van een morfologisch normale foetus >10 weken

Internationale consensus criteria voor APS

Kliniek	Minimaal 1 klinisch criterium	
Trombose	Arterieel	
	Veneus	
	Kleine vaten (exclusief tromboflebitis)	
Zwangerschapscomplicaties	≥3 onbegrepen spontane abortussen <10 weken	
	Premature geboorte <34 weken ten gevolge van pre-eclampsie of falende placenta	
	Onbegrepen foetale dood van een morfologisch normale foetus >10 weken	
Laboratorium	Minimaal 1 laboratorium criterium	
Lupus anticoagulans (LA)	Gemeten volgens SSC criteria	Aanwezig op twee meetmomenten met minimaal 12 weken tussenpoos
Anticardiolipine (aCL)	IgG en/of IgM Titer >40 units of >99 percentiel	
Anti-β ₂ -glycoproteïne I (anti-β ₂ GPI)	IgG en/of IgM >99 percentiel	

Non-criteria manifestaties APS

- Trombocytopenie
- Livedo reticularis
- Libman-Sacks endocarditis
- Oppervlakkige tromboflebitis
- Nefropathie (renale microangiopathie)
- Hemolyse
- Raynaud fenomeen
- Pulmonale hypertensie
- Cognitieve defecten
- Myelitis transversa
- Epilepsie
- MS-achtig syndroom
- Chorea
- Migraine
- SLE like symptomen (alopecia, afteuze ulcera)

Non-criteria manifestaties APS

- Trombocytopenie
- Livedo reticularis
- Libman-Sacks endocarditis
- Oppervlakkige tromboflebitis
- Nefropathie (renale microangiopathie)
- Hemolyse
- Raynaud fenomeen
- Pulmonale hypertensie
- Cognitieve defecten
- Myelitis transversa
- Epilepsie
- MS-achtig syndroom
- Chorea
- Migraine
- SLE like symptomen (alopecia, afteuze ulcera)

Primair versus secundair APS

Primair (PAPS)

- Idiopathisch
- 5-10% ontwikkelt alsnog SLE (na 5-10 jaar)

Secundair

- 25-45% van SLE patiënten ontwikkelen aPL
- Vaker klinische manifestaties van het APS
- SLE met aPL sterk verhoogd tromboserisico en slechtere prognose

Prevalentie APS

- aPL aanwezig bij
 - 9% miskramen
 - 14% herseninfarct, 11% myocard infarct, 10% DVT
- Prevalentie APS geschat 17-50 patiënten per 100.000

Pathogenese

A Initial pathogenesis

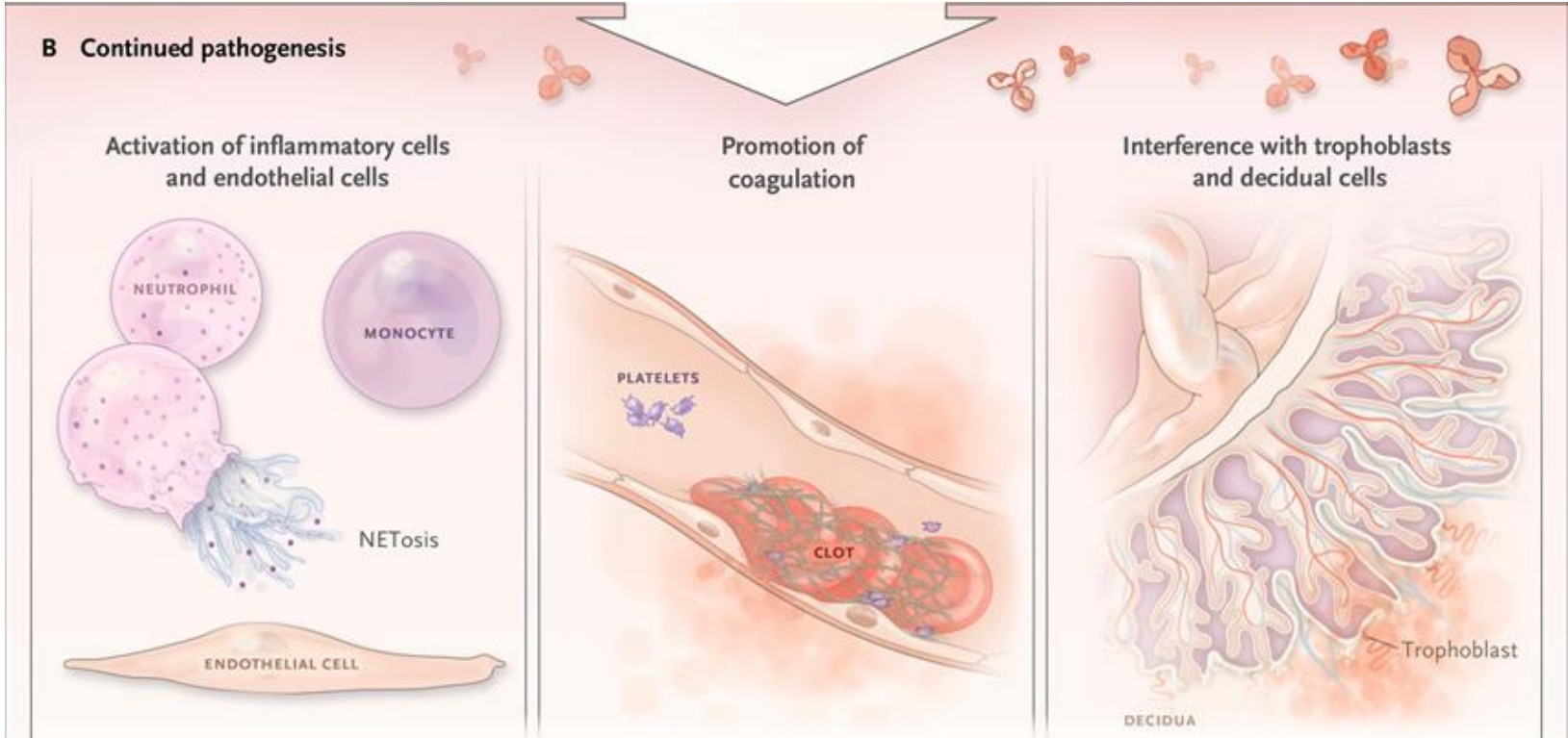
Antiphospholipid antibodies are produced by B cells



B Continued pathogenesis



Pathogenese



Garcia et al.
N Engl J Med
2018;78:2010-21

C Examples of possible proinflammatory and prothrombotic changes induced by antiphospholipid antibodies

- ↑ Complement activity
 - ↑ E-selectin
 - ↑ Tissue factor
 - ↑ Vascular endothelial growth factor
 - NETosis
- ↑ Expression of glycoprotein IIb/IIIa
 - ↓ Tissue factor pathway inhibitor activity
 - ↓ Protein C activity
 - ↓ Fibrinolysis
- ↑ Complement activity
 - ↓ Proliferation and syncytia formation
 - ↓ Human chorionic gonadotropin
 - ↑ Trophoblast apoptosis

D Through multiple mechanisms, antiphospholipid-antibody activity results in:

Inflammation

Vasculopathy

Thrombosis

Pregnancy complications

Antitrombotisch beleid bij APS

Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper

M. Limper^{1*}, K. de Leeuw², A.T. Lely³, J. Westerink⁴, Y.K.O Teng⁵, J. Eikenboom⁶,
S. Otter⁷, A.J.G. Jansen⁸, M. v.d. Ree⁹, J. Spierings¹, N.D. Kruyt¹⁰, R. van der
Molen¹¹, S. Middeldorp¹², F.W.G. Leebeek⁸, M. Bijl¹³, R.T. Urbanus¹⁴

Tektonidou et al,
Ann Rheum Dis
2019;78:1296-1304

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou,¹ Laura Andreoli,² Marteen Limper,³ Zahir Amoura,⁴
Ricard Cervera,⁵ Nathalie Costedoat-Chalumeau,⁶ Maria Jose Cuadrado,⁷
Thomas Dörner,⁸ Raquel Ferrer-Oliveras,⁹ Karen Hambly,¹⁰ Munther A Khamashta,¹¹
Judith King,¹² Francesca Marchiori,¹³ Pier Luigi Meroni,¹⁴ Marta Mosca,¹⁵
Vittorio Pengo,¹⁶ Luigi Raio,¹⁷ Guillermo Ruiz-Irastorza,¹⁸ Yehuda Shoenfeld,¹⁹
Ljudmila Stojanovich,²⁰ Elisabet Svenungsson,²¹ Denis Wahl,²² Angela Tincani,²
Michael M Ward²³

Primaire trombose preventie

- Nederlandse consensus
 - Onvoldoende bewijs om bij alle obstetrische APS of alleen aPL primaire tromboseprofylaxe te geven
 - Bij meerdere cardiovasculaire risicofactoren en hoog-risico aPL profiel is acetylsalicylzuur mogelijk wel nuttig
 - Bij aanwezigheid aPL wel tromboseprofylaxe voor veneuze trombose in hoog risicosituaties
- EULAR
 - Wel acetylsalicylzuur bij asymptomatisch aPL met hoog-risicoprofiel (LAC of double/triple positief)

Eerste veneuze trombose

- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3
- Duur
 - Recidief 10-30% per jaar
 - Langdurig “levenslang”

Behandeling diep veneuze trombose bij APS

Eerste veneuze trombose

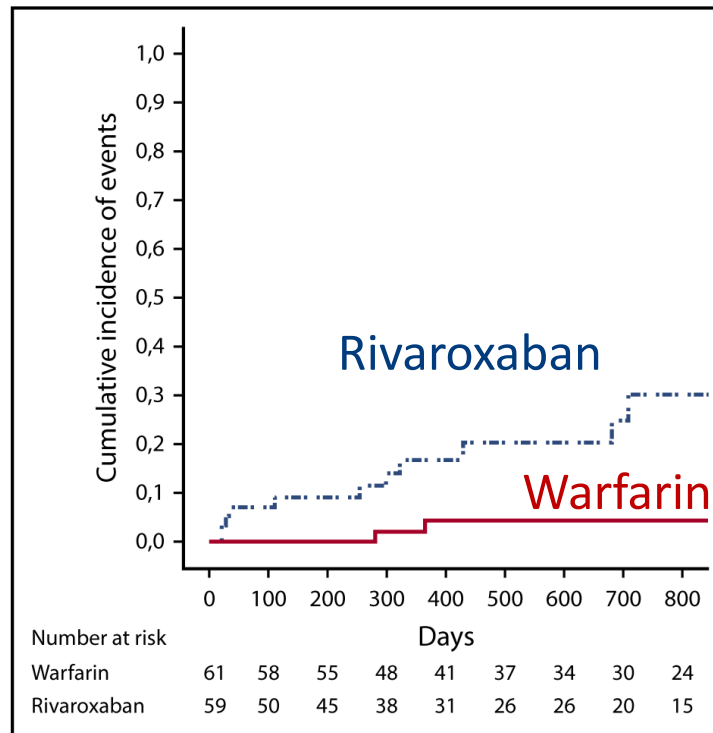
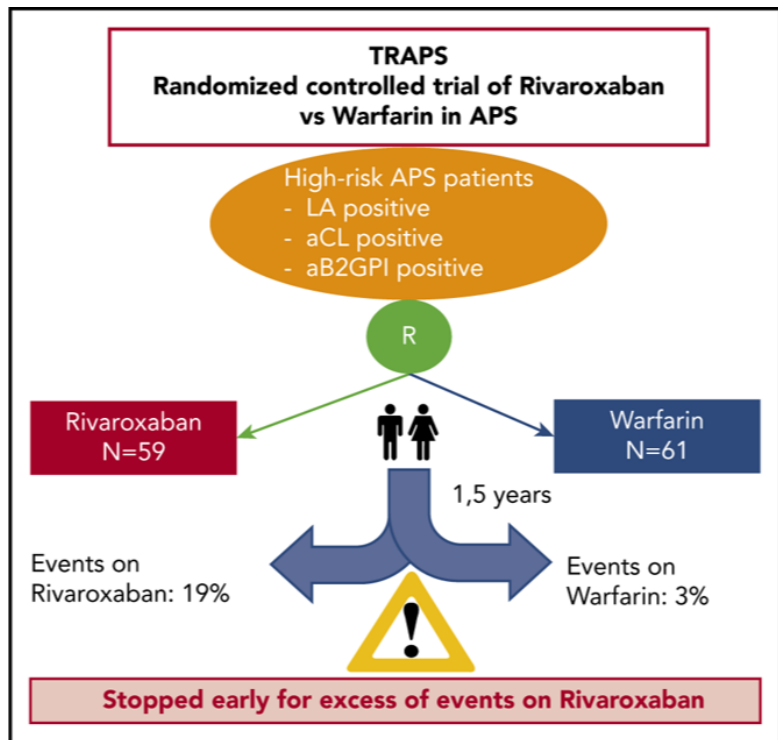
- LMWH gevolgd door VKA
- VKA met streef INR 2-3
- Duur
 - Recidief 10-30% per jaar
 - Langdurig “levenslang”

Recidief veneuze trombose

- VKA met streef INR 2,5-3,5
- Als daarbij nog recidief
 - Toevoegen acetylsalicylzuur
 - Eventueel INR 3-4
 - Therapeutisch LMWH
 - Toevoegen hydroxychloroquine

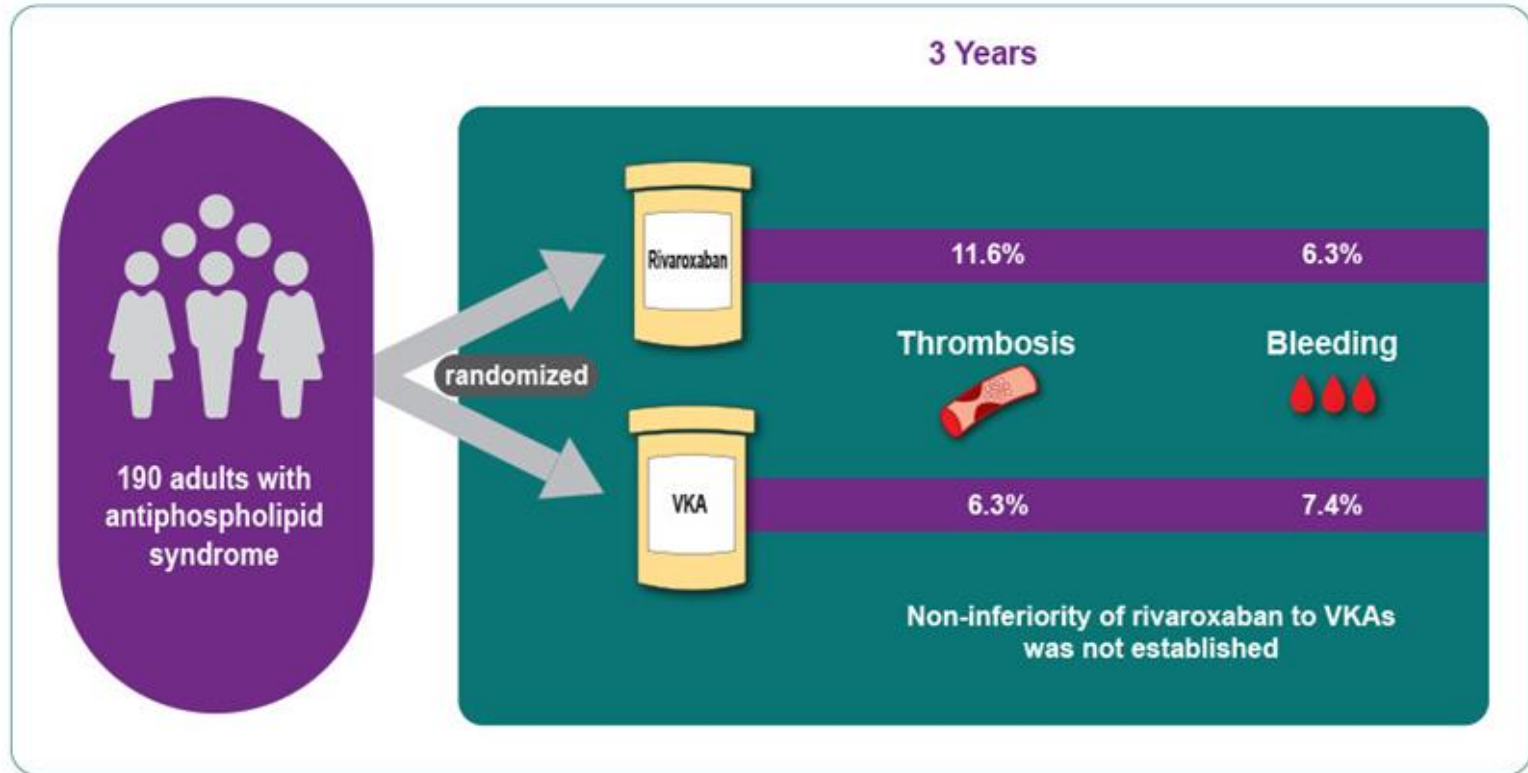
DOACs (rivaroxaban) bij APS

- Triple positieve aPL: DOAC slechter dan VKA bij VTE

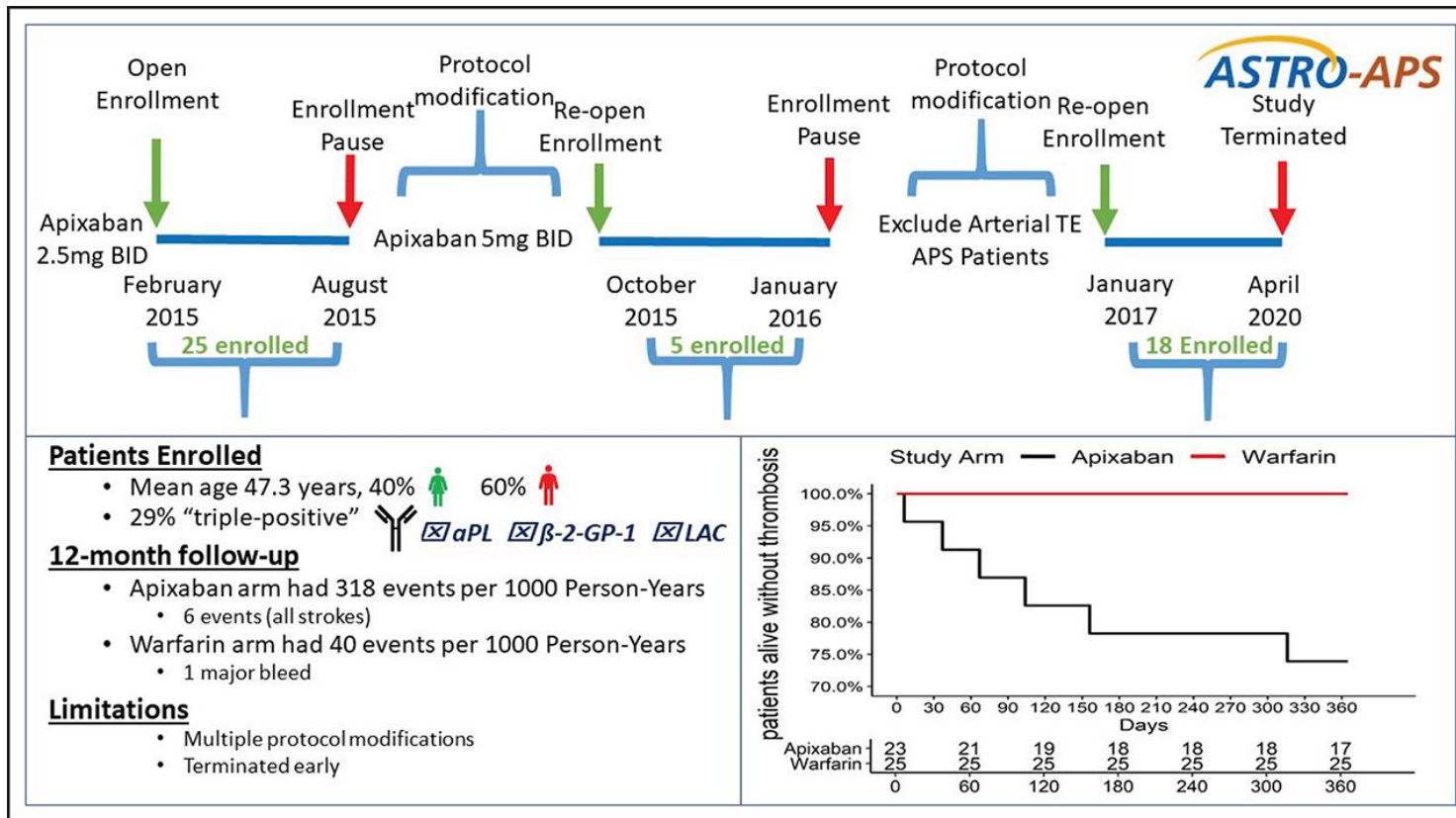


Pengo et al,
Blood 2018;
132:1365-1371

DOACs (rivaroxaban) bij APS



DOACs (apixaban) bij APS



Woller *et al.*, Blood Adv 2022;6:1661-1670

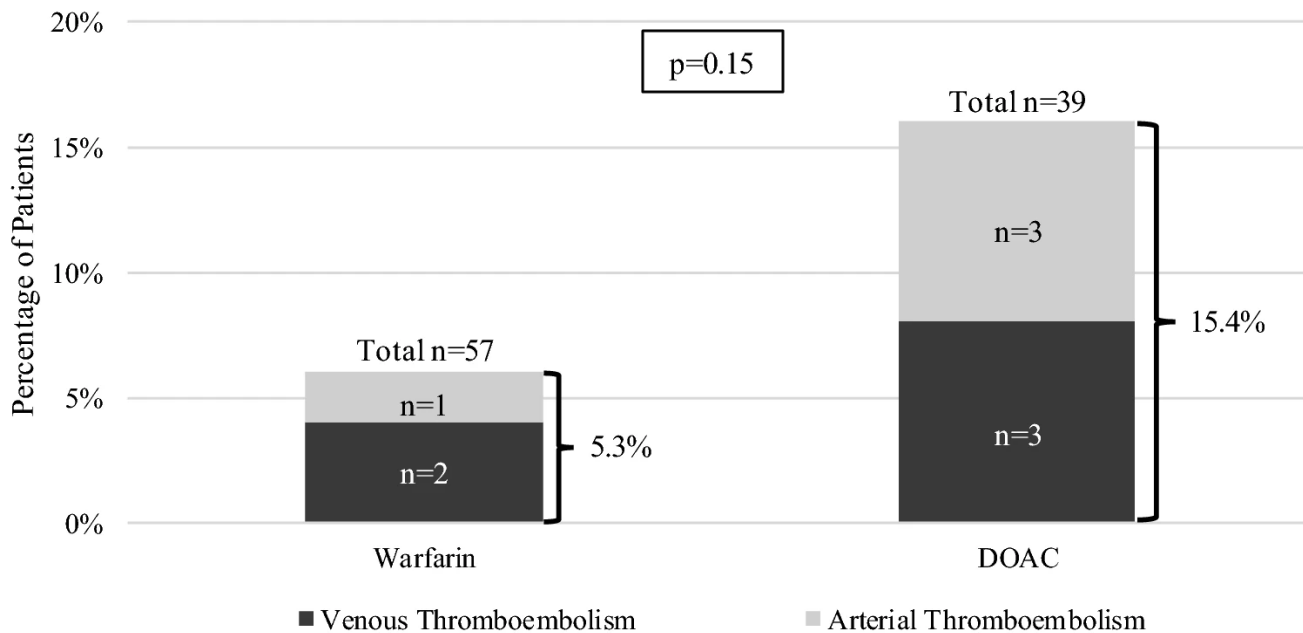
DOACs bij APS

Retrospectieve studie

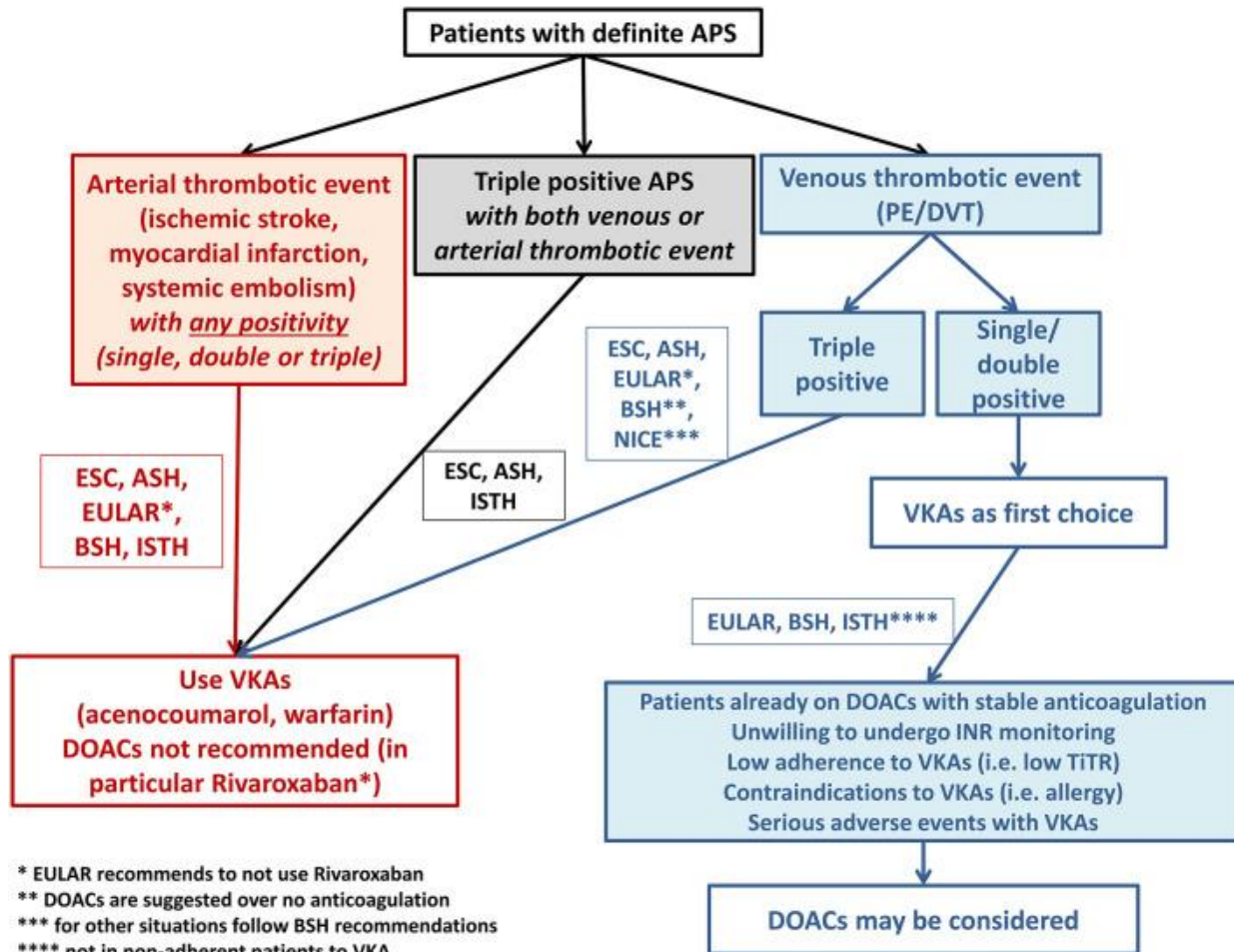
Single positive 75%

Double positive 25%

Proportion of patients with either a venous or arterial thromboembolism while on *therapeutic* anticoagulation



DOACs bij APS



- * EULAR recommends to not use Rivaroxaban
- ** DOACs are suggested over no anticoagulation
- *** for other situations follow BSH recommendations
- **** not in non-adherent patients to VKA

Behandeling arteriële trombose bij APS

- Eerste arteriële trombose
 - Nederland:
 - Clopidogrel
 - of VKA INR 2-3
 - Internationaal:
 - VKA INR 2-3 of 3-4
- Recidief arteriële trombose
 - Nederland
 - VKA INR 2-3
 - Internationaal
 - Toevoegen acetylsalicylzuur
 - VKA INR 3-4

GEEN DOACs

Stoppen met antistolling bij APS?

- In principe antistolling “levenslang”
- Sommige studies na staken antistolling geen trombotische recidieven, andere studies wel hoger risico na staken
- Staken antistolling kan overwogen worden:
 - Bij eenmalig uitgelokte DVT en tevens negatief worden van aPL
 - In andere situaties continueren

