

Zwangerschap en antistolling

Pregnancy and anticoagulation

drs. L.C. Oskam¹ en prof. dr. S. Middeldorp²

Samenvatting

Het gebruik van antistolling tijdens zwangerschap en kraambed is een uitdaging, gezien de kans op zowel maternale als foetale complicaties van deze behandeling. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de indicaties voor preventieve en therapeutische behandeling met antistolling, zowel voorafgaand aan, tijdens, als na de zwangerschap. De reden tot behandeling met antistolling kan een actuele veneuze trombo-embolie zijn, maar ook een eerder doorgemaakte trombose, de aanwezigheid van erfelijke of verworven trombofilie, een mechanische hartklep of herhaalde miskraam. De voor- en nadelen van verschillende behandelstrategieën worden besproken en advies voor het maken van een keuze wordt gegeven.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:10-7)

Summary

The use of anticoagulant therapy during pregnancy is challenging, because of the potential for maternal and fetal complications. This paper reviews the indication for prophylactic and therapeutic anticoagulant medication before, as well as during and after pregnancy. The indication of treatment can be an acute episode or history of venous thromboembolism, hereditary or acquired thrombophilia, a mechanical heart valve or recurrent pregnancy loss. The advantage and disadvantage of different treatment strategies are discussed and guidance with regard to treatment options is provided.

Inleiding

Antistolling tijdens en kort na de zwangerschap wordt gebruikt voor een aantal indicaties. Meestal betreft dit behandeling van een tijdens de zwangerschap opgetreden diepe veneuze trombose of longembolie, of preventie van een (recidief) veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap of kraamperiode. Longembolie is de meest voorkomende oorzaak van maternale mortaliteit in de westerse wereld.¹ De incidentie van veneuze trombo-embolie bedraagt 0,6-1,7 episodes per 1.000 bevallingen.²⁻⁷ De helft tot tweederde van de veneuze trombo-embolieën treden antepartum op, de overige in de postpartumperiode, meestal gedefinieerd als 6 weken na de bevalling. Antepartum komt meer diepe veneuze trombose van de benen voor, terwijl postpartum meer longembolieën optreden. Daarnaast dienen vrouwen met een mechanische hartklep zowel buiten maar ook

tijdens de zwangerschap antistolling te gebruiken, ter preventie van kleptrombose en systemische embolie waaronder cerebrovasculair accident (CVA). Ten slotte kan antistolling, in combinatie met aspirine, worden voorgeschreven ter preventie van herhaalde miskraam bij vrouwen met het antifosfolipidensyndroom. Bij de behandeling met antistolling tijdens de zwangerschap en de kraamperiode is kennis over de mogelijke maternale en foetale complicaties van de behandeling tijdens de zwangerschap en gebruik tijdens borstvoeding van belang.

Keuze van type anticoagulans tijdens de zwangerschap

Heparine

Heparines passeren de placenta niet en zijn derhalve niet teratogeen.⁸⁻¹⁰ Bij niet-zwangeren is laagmoleculair-

¹arts-assistent interne geneeskunde, aandachtsgebied vasculaire geneeskunde, ²internist-vasculair geneeskundige, afdeling Vasculaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. S. Middeldorp, afdeling Vasculaire Geneeskunde, F4-276, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 59 76, e-mailadres: s.middeldorp@amc.uva.nl
Belangenconflict S. Middeldorp: NWO VIDI voor de ALIFE2-studie. Financiële ondersteuning S. Middeldorp: 'unrestricted research grant' van Aspen en GSK voor de Highlow-studie.

Trefwoorden: antifosfolipidensyndroom, antistolling, mechanische hartklep, trombofilie, veneuze trombo-embolie, zwangerschap

Keywords: anticoagulation, antiphospholipid syndrome, mechanical heart valve, pregnancy, thrombophilia, venous thromboembolism

gewichtheparine (LMWH) ten minste even effectief en veilig als ongefractioneerde heparine bij de behandeling van veneuze trombo-embolie.^{11,12} LMWH wordt bij de meeste patiënten verkozen boven ongefractioneerde heparine, gezien de betere biologische beschikbaarheid, langere halfwaardetijd en beter voorspelbare dosis-responsrelatie. Een systematisch overzicht van observationeel onderzoek heeft de veiligheid van LMWH als behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap aangetoond.¹³ Gezien het gebruiksgemak, maar ook het lagere risico op osteoporose en heparine-geïnduceerde trombocytopenie, is LMWH het middel van keuze voor de behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap.¹⁴

Vitamine K-antagonisten

Vitamine K-antagonisten passeren in tegenstelling tot heparine wel de placenta en gebruik in het eerste trimester is teratogeen. Het gebruik van vitamine K-antagonisten tijdens de gehele zwangerschap is geassocieerd met congenitale afwijkingen bij 3,7 tot 6,4% van de levendgeborenen.^{15,16} De meest voorkomende congenitale afwijking is coumarine-embryopathie, bestaande uit midfaciale hypoplasie en gestippelde epifysen, die wordt veroorzaakt door de depletie van vitamine K. Embryopathie kan ontstaan na blootstelling van vitamine K-antagonisten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, waarbij het vervangen van vitamine K-antagonisten door heparine vóór 6 weken amenorroe-duur het risico op embryopathie elimineert.¹⁷ Vitamine K-antagonisten worden tevens in verband gebracht met een groter risico op miskramen en kunnen foetale coagulopathie en daardoor bloeding bij de foetus veroorzaken.^{15,16} Ook leidt blootstelling aan vitamine K-antagonisten gedurende met name het tweede en derde trimester van de zwangerschap tot een tweevoudig verhoogde kans op 'minor neurological dysfunction' en laag IQ.^{18,19}

Directe orale anticoagulantia

Zwangere vrouwen werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken naar directe orale anticoagulantia (DOAC's) of non-vitamine K orale anticoagulantia (NOAC's). Al deze middelen, de directe trombineremmer dabigatran en de anti-Xa-remmers apixaban, edoxaban en rivaroxaban, passeren de placenta. In dierstudies werd foetale en maternale toxiciteit waargenomen en deze middelen dienen niet tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding te worden voorgeschreven.

Aspirine

Aspirine passeert de placenta. Dierstudies hebben aangetoond dat aspirine het risico op congenitale afwijkingen kan vergroten. Een meta-analyse van onderzoeken bij vrouwen met een verhoogd risico op pre-eclampsie heeft geen associatie tussen het gebruik van lage dosis aspirine en het risico op miskraam, bloeding bij de neonat of groeirestrictie laten zien.²⁰

Complicaties van antistolling bij zwangeren en gebruik tijdens borstvoeding

Mogelijke complicaties van het gebruik van antistolling bij zwangere vrouwen zijn dezelfde als bij niet-zwangeren: bloedingen (bij alle anticoagulantia), heparine-geïnduceerde trombopenie (HIT), heparine-geassocieerde osteoporose en lokale allergische reactie (bij ongefractioneerde heparine en LMWH).¹³ De incidentie van ernstige bloedingen bij zwangere vrouwen die LMWH gebruiken is laag (1,98%), hoewel in retrospectieve cohortstudies waarschijnlijk sprake is van onderrapportage.¹³ Zo wordt de incidentie van postpartumhemorragie (PPH, meer dan 500 ml bloedverlies na vaginale partus en meer dan 1.000 ml na sectio) in Nederlands onderzoek geschat op bijna 20%, waarbij het effect van therapeutische LMWH op het risico op PPH in het ene onderzoek niet en in het andere onderzoek wel aanwezig was.^{21,22} Het gebruik van LMWH gaat gepaard met een lager risico op heparine-geïnduceerde osteoporose en HIT dan gebruik van ongefractioneerde heparine.¹³

Vrouwen kunnen tijdens het gebruik van ongefractioneerde heparine of LMWH, acenocoumarol, fenprocoumon en aspirine borstvoeding geven.^{14,23}

Behandeling van zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie

Indien tijdens de zwangerschap een veneuze trombo-embolie wordt vastgesteld, is het middel van eerste keuze LMWH in therapeutische dosering. De dosering van LMWH wordt gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht. Hoewel tijdens de zwangerschap het verdelingsvolume van LMWH verandert en de glomerulaire filtratie toeneemt, is niet aangetoond dat aanpassing van de dosering of frequentie van toediening de effectiviteit of veiligheid van LMWH verbetert. Een eenmaal daags te doseren LMWH heeft de voorkeur. Het nut van het bepalen van anti-Xa-spiegels is evenmin bewezen. In onze praktijk meten wij eenmaal per 4 tot 8 weken een anti-Xa-topspiegel, 4 uur na toediening. Als streefwaarde hanteren we een anti-Xa-topspiegel van 1,0 tot 2,0 eenheden/ml bij eenmaal daagse dosering. Hoewel

de kans op HIT zeer klein is (<1%) en formeel monitoring van trombocyten 5 tot 10 dagen na de start van LMWH niet geïndiceerd is, meten wij de trombocyten 1 tot 2 weken na de start van LMWH en daarna gelijktijdig met de anti-Xa-spiegels.^{14,24} De behandeling dient in ieder geval tot en met 6 weken postpartum te worden gecontinueerd, met een minimale duur van 3 maanden in totaal.

Preventie van zwangerschapsgerelateerde trombo-embolie na een eerder doorgemaakte trombose

Vrouwen die eerder een veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt hebben een drie- tot viermaal hogere kans op een recidief gedurende de zwangerschap dan daarbuiten.²⁵ Het absolute risico op een recidief gedurende de zwangerschap bedraagt ongeveer 6% indien geen tromboseprofylaxe wordt gebruikt. Zwangere vrouwen kunnen in 2 risicogroepen worden verdeeld: vrouwen die eerder een veneuze trombo-embolie hadden, uitgelokt door een tijdelijke risicofactor, hebben een laag risico op een recidief trombose. Vrouwen die eerder zwangerschaps- of oestrogeengerelateerde trombose, idiopathische trombose of meerdere veneuze trombo-embolieën doormaakten of een persisterende risicofactor hebben tijdens zwangerschap, zoals paralyse, hebben een intermediair tot hoog risico.

De effectiviteit en veiligheid van tromboseprofylaxe bij zwangere vrouwen die eerder een veneuze trombo-embolie doormaakten is niet onderzocht in methodologisch goed opgezet gerandomiseerd onderzoek. De 'evidence-based' richtlijn van het 'American College of Chest Physicians' (ACCP) uit 2012 baseert daarom de aanbevelingen met betrekking tot ante- en postpartumprofylaxe bij zwangere vrouwen op indirect bewijs verkregen bij postoperatieve orthopedische patiënten die gedurende langere tijd tromboseprofylaxe kregen.^{14,26} De eerder genoemde risicostratificatie bij zwangeren kan worden gebruikt om het verwachte absolute effect van behandeling met LMWH tijdens en na de zwangerschap te schatten. Profylactische dosering van LMWH tijdens de gehele zwangerschap geeft in de laagrisicogroep een reductie van 7/1.000 veneuze trombo-embolieën en in de intermediair- en hoogrisicogroep een reductie van 51/1.000 veneuze trombo-embolieën.¹⁴ Dezelfde schattingen worden aangehouden voor de postpartumperiode, die met 6 weken aanmerkelijk korter is dan de 8 maanden antepartumprofylaxe.

Op grond hiervan luidt de aanbeveling om alle zwangere vrouwen die eerder een veneuze trombo-embolie door-

maakten gedurende 6 weken postpartum tromboseprofylaxe te geven. Vrouwen met een intermediair of hoog risico op een recidief dienen ook tijdens de gehele zwangerschap tromboseprofylaxe te gebruiken.

De optimale dosering van LMWH ter preventie van veneuze trombo-embolie bij zwangeren is niet bekend, aangezien er geen vergelijkend onderzoek met onbehandelde controlepersonen heeft plaatsgevonden en verschillende doseringen niet direct zijn vergeleken. De dosering varieert per centrum, van profylactische tot volledig therapeutische dosering. In een onderzoek verricht in het LUMC kreeg 6 tot 8% van hoogrisicozwangeren ondanks een profylactische dosis LMWH toch een veneuze trombo-embolie.²⁷ In een retrospectieve analyse in het AMC, waarbij het effect van een therapeutische dosis LMWH als tromboseprofylaxe werd onderzocht, kwamen geen episodes van (recidief) veneuze trombo-embolie voor en was het risico op PPH niet duidelijk verhoogd ten opzichte van zwangeren die geen LMWH hadden gebruikt; in een vergelijkbare analyse in het UMCG was het risico op PPH ongeveer tweemaal verhoogd, met een vergelijkbaar risico op ernstige PPH na vaginale partus, maar een duidelijk verhoogd risico op ernstige PPH na sectio caesarea.^{21,22} De ACCP-richtlijn geeft geen voorkeur aan profylactische of intermediaire (halftherapeutische) dosering LMWH als tromboseprofylaxe bij zwangere en postpartumvrouwen. Op dit moment wordt de Highlow-studie, een groot gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van profylactisch versus intermediair gedoseerde LMWH ter voorkoming van een recidief trombose bij deze groep patiënten, uitgevoerd in Nederland en Frankrijk (hoofdonderzoeker: S. Middeldorp, www.highlowstudie.nl).

Primaire tromboseprofylaxe tijdens de zwangerschap bij bekende trombofilie

Een aantal studies heeft de associatie tussen erfelijke trombofilie en zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie onderzocht. Alle bekende erfelijke trombofiliedefecten (behalve homozygotie voor MTHFR C677T) geven een statistisch significante toename van het risico op zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie (zie *Tabel 1*, pagina 13).²⁸ Het absolute risico op een zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie is laag (5-12/1.000 bevallingen) voor de meeste vormen van erfelijke trombofilie zonder eerder doorgemaakte trombose of positieve familieanamnese.

Een positieve familieanamnese voor veneuze trombo-embolie verhoogt de kans op trombose twee- tot vier-

Tabel 1. Absolute risico's op een eerste veneuze trombo-embolie tijdens en na de zwangerschap bij trombofilie met of zonder positieve familiegeschiedenis.^{14,47}

	Antitrombine-, proteïne C-, of proteïne S-deficiëntie	Factor-V-Leiden, heterozygoot	Protrombine 20210A-mutatie	Factor-V-Leiden, homozygoot
Met familiegeschiedenis voor veneuze trombo-embolie				
Zwangerschap en kraambed (%/zwanger- schap, 95%-BI)	4,1 (1,7-8,3)	2,1 (0,7-4,9)	2,3 (0,8-5,3)	16,3
Gedurende de zwangerschap, % (95%-BI)	1,2 (0,3-4,2)	0,4 (0,1-2,4)	0,5 (0,1-2,6)	7,0
Postpartumperiode, % (95%-BI)	3,0 (1,3-6,7)	1,7 (0,7-4,3)	1,9 (0,7-4,7)	9,3
Zonder familiegeschiedenis voor veneuze trombo-embolie				
Zwangerschap en kraambed (%/zwanger- schap, 95%-BI)	ongeveer 0,7 (0,2-2,4)	1,2 (0,8-1,8)	1,0 (0,3-2,6)	4,8 (1,4-16,8)

maal, onafhankelijk van de aanwezigheid van trombofilie.²⁹ Cohortstudies tonen aan dat vrouwen die geen trombo-embolie hebben gehad, maar wel erfelijke trombofilie in combinatie met een positieve familieanamnese in de eerste graad, een risico hebben op het krijgen van een eerste veneuze trombo-embolie tijdens zwangerschap of in het kraambed van 1,7% (proteïne C-deficiëntie) tot 14% (homozygote factor-V-Leiden) (zie Tabel 1).³⁰⁻³² Er is weinig onderzoek van goede kwaliteit verricht naar de effectiviteit en veiligheid van de behandeling met antistolling ter preventie van veneuze trombo-embolie bij deze populatie. Om deze reden wordt in de ACCP-richtlijn indirect bewijs gebruikt om het effect van behandeling te kunnen schatten. De basisincidentie (antepartum en 6 weken postpartum) bij zwangere vrouwen met trombofilie en een positieve familieanamnese wordt geschat op 1,4/1.000. Als het behandelings-effect (relatieve risicoreductie van 64%), gemeent in een meta-analyse van preventieve behandeling met tromboseprofylaxe bij patiënten die een heupartroplastiek ondergingen wordt toegepast, resulteert het gebruik van tromboseprofylaxe bij vrouwen met een homozygote factor-V-Leiden en een positieve familieanamnese in 47 minder veneuze trombo-embolieën per 1.000 antepartum en 47 minder trombo-embolieën per 1.000 postpartum.²⁶ Voor vrouwen met antitrombine,

proteïne C- of S-deficiëntie en een positieve familieanamnese zouden 13 per 1.000 veneuze trombo-embolieën antepartum en 13 per 1.000 postpartum voorkomen. Voor de overige erfelijke trombofilie wordt dit aantal op 10 geschat.

In Tabel 2 worden de adviezen die hieruit voortvloeien samengevat. Alleen zwangere vrouwen met homozygote factor-V-Leiden of protrombine 20210A-mutatie zonder eerdere trombose maar met een positieve familieanamnese, wordt geadviseerd om ante- en postpartum profylactisch- of intermediair gedoseerde LMWH te gebruiken. Indien er geen positieve familieanamnese is bij homozygote factor-V-Leiden of protrombine 20210A-mutatie, en aan zwangere vrouwen met een andere mutatie zonder eerdere trombose maar met positieve familieanamnese, wordt alleen postpartumprofylaxe geadviseerd.

Tromboseprofylaxe bij fertiliteitsbehandeling

Het risico op veneuze trombo-embolie bij in-vitrofertilisatie is laag. Twee grote retrospectieve cohortstudies toonden een incidentie van trombose bij 0,1% en bij 0,3% van de cycli.^{33,34} Het risico op trombose bij vrouwen met het ovarieel hyperstimulatiesyndroom lijkt groter: tot 4,1%.³³ Alleen bij vrouwen die een ernstig ovarieel

Tabel 2. Leidraad voor de preventie van zwangerschapsgerelateerde veneuze trombo-embolie (VTE).¹⁴

Geen profylaxe	Alleen postpartumprofylaxe gedurende 6 weken	Antepartum- en postpartum-profylaxe
Algehele populatie	Vrouwen met een eenmalige episode van een VTE uitgelokt door operatie of strikte immobilisatie	Vrouwen met een eenmalige episode van VTE, uitgelokt door pil, zwangerschap, kraamperiode of spontaan
Vrouwen met een positieve familieanamnese voor VTE	Vrouwen met erfelijke trombofilie en een positieve (eerstegraad) familieanamnese voor VTE	Vrouwen met recidiverende VTE in de voorgeschiedenis
Vrouwen met heterozygote factor-V-Leiden of protrombinemutatie zonder familieanamnese voor VTE	Vrouwen met homozygote factor-V-Leiden of protrombinemutatie <u>zonder</u> familieanamnese voor VTE	Vrouwen met homozygote factor-V-Leiden of protrombinemutatie <u>met</u> familieanamnese voor VTE

hyperstimulatiesyndroom ontwikkelen, wordt een profylactische dosis LMWH gedurende 3 maanden geadviseerd.

Antistolling ter preventie van zwangerschapscomplicaties

Pre-eclampsie is, naast longembolie, de belangrijkste oorzaak voor maternale mortaliteit tijdens de zwangerschap. Aspirine verkleint de kans op pre-eclampsie en nadelige foetale uitkomsten bij vrouwen met een hoog risico enigszins.³⁵

Het antifosfolipidensyndroom wordt gekenmerkt door klinische criteria in de vorm van zwangerschapscomplicaties of veneuze of arteriële trombose in combinatie met een bij herhaling positieve lupus anticoagulans en/of positieve anticardiolipine antistoffen IgM of IgG en/of positieve bèta-2-glycoproteïne I antistoffen IgM en/of IgG. Er dient ten minste 12 weken tussen de positieve bepalingen te zitten. Zwangerschapscomplicaties die voldoen aan de criteria zijn verlies van een foetus (>10 weken amenorroeduur) zonder duidelijke oorzaak, 3 of meer opeenvolgende miskramen (<10 weken) zonder duidelijke oorzaak of één of meer vroeggeboorten (<34 weken) van een morfologisch normale foetus als gevolg van eclampsie, ernstige pre-eclampsie of placentaire insufficiëntie.³⁶ Een meta-analyse waarin gegevens van 5 gerandomiseerde onderzoeken (n=334) naar de effectiviteit van een combinatie van antepartum profylactische dosis (LMW)heparine en aspirine en van aspirine alleen toonde een significant hoger aantal levendgeborenen bij de met de combinatie heparine en aspirine behandelde vrouwen met het antifosfolipidensyndroom en herhaalde miskramen.³⁷ Of dit effect ook

aanwezig is voor latere zwangerschapscomplicaties is nooit adequaat onderzocht, maar de therapeutische bevindingen worden door veel experts geëxtrapoleerd naar vrouwen met antifosfolipidensyndroom en andere zwangerschapscomplicaties.³⁸

Ook erfelijke trombofilie is geassocieerd met miskraam, intra-uteriene vruchtdood en ernstige pre-eclampsie. Een meta-analyse van prospectieve cohortstudies toonde een gepoolde oddsratio van 1,52 (95%-BI 1,06-2,19) voor een miskraam bij vrouwen met factor-V-Leiden (absoluut risico 4,2%) in vergelijking met vrouwen zonder deze mutatie (absoluut risico 3,2%).³⁹ Een associatie tussen de protrombinemutatie en miskraam kon niet worden aangetoond of uitgesloten. Er is tot op heden geen bewijs uit gerandomiseerd onderzoek dat LMWH de uitkomst van zwangerschap bij vrouwen met erfelijke trombofilie en herhaalde miskraam verbetert.⁴⁰ Op dit moment wordt de ALIFE2-studie uitgevoerd, waarbij vrouwen met erfelijke trombofilie en herhaalde miskraam worden gerandomiseerd tussen LMWH en geen LMWH (hoofdonderzoekers: M. Goddijn en S. Middeldorp).⁴¹ Er is inmiddels overtuigend bewijs uit een aantal gerandomiseerde onderzoeken dat vrouwen die onverklaard 2 of meer miskramen hebben gehad geen baat hebben bij antitrombotische therapie bij een volgende zwangerschap.⁴²⁻⁴⁴

Mechanische hartklep

Zwangere vrouwen met een mechanische hartklep hebben een hoog risico om een kleptrombose of systemische embolie te krijgen, ondanks het gebruik van anticoagulantia. Een recent observationeel onderzoek bij 212 vrouwen met een mechanische hartklep toonde

een risico van 4,7% op kleptrombose.⁴⁵ Deze complicaties traden op tijdens alle mogelijke anticoagulante schema's; de helft van de kleptromboses trad op tijdens het gebruik van een vorm van heparine.⁵ Vitamine K-antagonisten kunnen tijdelijk worden vervangen door therapeutische ongefractioneerde heparine of LMWH, maar aan de effectiviteit van heparine ter preventie van een systemische embolie of kleptrombose wordt, zoals boven beschreven, getwijfeld. Het gebruik van vitamine K-antagonisten tijdens de gehele zwangerschap brengt echter belangrijke risico's voor de foetus met zich mee en een sterk verhoogd risico op miskraam en intra-uteriene vruchtdood. Helaas is geen goed vergelijkend onderzoek verricht bij deze patiëntenpopulatie. Het beschikbare wetenschappelijk onderzoek wordt beperkt door de heterogeniteit voor type en positie van de hartklep, de aanwezigheid van comorbiditeit zoals atriumfibrilleren en het gebruik van een inadequate dosering van LMWH.

Er is derhalve geen behandelstrategie die bewezen optimaal is en meerdere behandelopties zijn mogelijk, waarbij de richtlijnen bovendien verschillende mogelijkheden bieden.^{14,46} Gezien de lange halfwaardetijd van fenprocoumon wordt vaak geadviseerd deze preconceptioneel te switchen naar acenocoumarol. Echter, omdat fenprocoumon soms wordt gegeven in verband met een eerdere instabiele instelling bij gebruik van acenocoumarol, en ook de geïnduceerde vitamine K-deficiëntie bij fenprocoumon kan worden opgeheven, is dit onzes inziens niet per se nodig. Onze voorkeur heeft het starten van een therapeutische dosis LMWH tweemaal daags in plaats van vitamine K-antagonisten zodra de zwangerschapstest positief is. Het effect van de vitamine K-antagonist kan worden geantagoneerd door gedurende 3 dagen (bij acenocoumarol) of 5 dagen (bij fenprocoumon) 10 mg vitamine K oraal in te nemen. Indien de patiënte het eerste trimester is gepasseerd, kan worden gekozen voor het continueren van LMWH tweemaal daags met frequente monitoring van anti-Xa-topspiegels en eventueel dalspiegels, danwel switchen naar vitamine K-antagonisten tot aan de 36^{ste} week. Wij geven de voorkeur aan de strategie LMWH/VKA/LMWH als sprake is van een hoog risico op kleptrombose, zoals een mitraliskunstklep, een eerdere trombo-embolie of atriumfibrilleren. Als alternatief en na adequate counseling kan ook worden gekozen, bij zeer-hoogrisicopatiënten, om gedurende de gehele zwangerschap vitamine K-antagonisten te blijven gebruiken. Peripartum wordt veelal ongefractioneerde heparine intraveneus voorgesteld met een ingeleide partus en kortdurende

onderbreking van de heparine; of de nadelen van het lastig instellen van een heparinepomp opwegen tegen de vermeende betere effectiviteit van LMWH is onbekend en de praktijkvoering wisselt derhalve van centrum tot centrum.

Gezien de zeldzaamheid van en hoge morbiditeit bij zwangere vrouwen met een mechanische hartklep is onzes inziens counseling voor aanvang van de zwangerschap en begeleiding door een multidisciplinair team in een tertiair centrum geïndiceerd.

Behandeling met antistolling rondom de partus

Het bevallingsplan wordt bij voorkeur multidisciplinair gemaakt, waarbij een spontane partus, een ingeleide partus en een electieve sectio caesarea tot de mogelijkheden behoren.²⁴ Indien een spontane partus wordt afgewacht, wordt de patiënte geïnstrueerd om bij het aandienen van de partus (het optreden van weeën en/of het breken van de vliezen) geen LMWH meer toe te dienen. Indien de bevalling wordt ingeleid of een electieve sectio caesarea plaatsvindt, wordt de patiënte geïnstrueerd om de laatste dosis LMWH uiterlijk 24 uur voor de verwachte bevalling toe te dienen. Epidurale analgesie mag alleen worden toegediend als de laatste gift LMWH bij therapeutische of intermediaire dosis uiterlijk 24 uur, en bij profylactische dosis uiterlijk 12 uur tevoren, is toegediend. Het is belangrijk dit van tevoren met de vrouw te bespreken.

Indien bij vrouwen met een mechanische hartklep wordt gekozen voor gebruik van vitamine K-antagonisten tijdens (een deel van) de zwangerschap, dienen deze ongeveer 3 weken voor de (geplande) partus te worden vervangen door ongefractioneerde heparine of LMWH. Indien een vrouw onverhoopt in partu komt ten tijde van gebruik van vitamine K-antagonisten, dient een sectio caesarea te worden verricht om bloedingen bij de ontsolde neonat tijdens de vaginale bevalling te voorkomen. De heparine kan vervolgens kort voor de partus worden gestaakt.

Conclusie

De behandeling van zwangere vrouwen met antistolling is een uitdaging. Wat betreft de kans op veneuze trombo-embolie zijn verschillende risicocategorieën zwangere patiënten geïdentificeerd en voor elke groep zijn adviezen ten aanzien van behandeling voorhanden. Helaas worden aanbevelingen voornamelijk gedaan op basis van observationele studies en worden uitkomsten van de effectiviteit van tromboseprofylaxe van andere patiën-

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. De voorkeur wordt gegeven aan laagmoleculairgewichtheparine (LMWH) boven vitamine K-antagonisten tijdens de zwangerschap. LMWH is effectief en veilig bevonden als behandeling van veneuze trombo-embolie tijdens de zwangerschap.**
- 2. Alle zwangere vrouwen die eerder een veneuze trombo-embolie hebben doorgemaakt, wordt geadviseerd om in het kraambed gedurende 6 weken LMWH in profylactische dosering te gebruiken.**
- 3. Zwangere vrouwen die een veneuze trombo-embolie ontwikkelen tijdens de zwangerschap, wordt geadviseerd om (in totaal) ten minste 3 maanden antistolling te gebruiken en dit tot en met 6 weken na de bevalling te continueren.**
- 4. Zwangere vrouwen met een mechanische hartklep wordt geadviseerd om gedurende de gehele zwangerschap tweemaal daags LMWH in therapeutische dosering te gebruiken, onder controle van de anti-Xa-topspiegel. Indien er een hoog risico op kleptrombose of systemische embolie is, kunnen na het eerste trimester weer vitamine K-antagonisten worden gegeven tot ongeveer 3 weken voor de partus.**
- 5. Vrouwen kunnen tijdens het gebruik van ongefractioneerde heparine of LMWH, acenocoumarol en aspirine borstvoeding geven.**
- 6. Non-vitamine K orale anticoagulantia mogen tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding niet worden voorgeschreven, gezien (in dierstudies aangetoonde) foetale en maternale toxiciteit.**

tenpopulaties geëxtrapoleerd naar zwangeren. Er is een sterke behoefte aan goed opgezet onderzoek om voor deze specifieke groep patiënten sterke aanbevelingen te kunnen doen.

Referenties

1. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance – United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
2. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
3. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 pt 1):730-4.
4. Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999;94:595-9.
5. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56-60.
6. James AH, Jamison MG, Branciazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
7. Andersen BS, Steffensen FH, Sørensen HT, et al. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:170-3.
8. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, et al. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3.
9. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984;34:557-60.
10. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987;57:234.
11. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
12. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-83.
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
14. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e691S-e736S.
15. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
16. Hassouna A, Allam H. Anticoagulation of pregnant women with mechanical

- heart valve prostheses: a systematic review of the literature (2000-2009). *J Coagul Disorders* 2010;2:81-8.
17. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
18. Wesseling J, Van Driel D, Smrkovsky M, et al. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2001;63:83-95.
19. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
20. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
21. Roshani S, Cohn DM, Stehouwer AC, et al. Incidence of postpartum haemorrhage in women receiving therapeutic doses of low-molecular-weight heparin: results of a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2011;1:e257.
22. Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, et al. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 2012;130:334-8.
23. Von Kries R, Nöcker D, Schmitz-Kummer E, et al. Transfer of phenprocoumon in breast milk. Is oral anticoagulation with phenprocoumon a contraindication for breastfeeding? *Monatsschr Kinderheilkd* 1993;141:505-7.
24. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;118:5394-400.
25. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrences during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002;100:1060-2.
26. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001;135:8858-69.
27. Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, et al. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight-heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011;9:473-80.
28. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Hematol* 2006;132:171-96.
29. Bezemer ID, Van der Meer FJ, Eikenboom JC, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2009;169:610-5.
30. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyák K, et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Hematol* 2001;113:553-5.
31. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-3.
32. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 2001;86:1305-9.
33. Mara M, Koryntová D, Rezábek K, et al. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study. *Ceska Gynekol* 2004;69:312-6.
34. Aourousseau MH, Samama MM, Belhassen A, et al. Risk of thromboembolism in relation to an in-vitro fertilization programme: three case reports. *Hum Reprod* 1995;10:94-7.
35. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695-703.
36. 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.
37. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and mega-regression. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:281-8.
38. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-1509.
39. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292.
40. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014;384:1673-83.
41. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:208.
42. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD004734.
43. Pasquier E, De Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood* 2015;125:2200-5.
44. Schleussner E, Kamin G, Selliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Ann Intern Med* 2015;162:601-9.
45. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132-42.
46. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
47. Middeldorp S, Van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321-35.

Ontvangen 4 september 2015, geaccepteerd 29 september 2015.