

## Płodność, planowanie ciąży i farmakoterapia w okresie ciąży, porodu i karmienia piersią u chorych z zespołem antyfosfolipidowym

### *Fertility, pregnancy planning, and treatment during the pregnancy, postpartum and breastfeeding period in patients with antiphospholipid syndrome*

Lidia Ostanek<sup>1</sup>, Maria Majdan<sup>2</sup>, Marzena Olesińska<sup>3</sup>, Mariola Kosowicz<sup>4</sup>,  
Justyna Teliga-Czajkowska<sup>5</sup>, Piotr Wiland<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>3</sup>Klinika Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

<sup>4</sup>Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>5</sup>Zakład Dydaktyki Ginekologiczno-Położniczej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Internal Medicine, Pomeranian Medical University, Szczecin

<sup>2</sup>Chair and Department of Rheumatology and Connective Tissue Diseases, Medical University of Lublin

<sup>3</sup>Department of Connective Tissue Diseases, Institute of Rheumatology, Warsaw

<sup>4</sup>The Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, Warsaw

<sup>5</sup>Gynaecology and Obstetrics Didactic Division, Warsaw Medical University

<sup>6</sup>Chair and Department of Rheumatology and Internal Medicine, Wrocław Medical University

**Słowa kluczowe:** zespół antyfosfolipidowy, ciąża, poród, karmienie piersią, leczenie.

**Key words:** antiphospholipid syndrome, pregnancy, postpartum, breastfeeding, treatment.

#### Streszczenie

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest jednostką chorobową o charakterze interdyscyplinarnym, w której obrazie klinicznym największe znaczenie mają powikłania zakrzepowe i niepowodzenia położnicze. Na podstawie wielośrodkowych obserwacji klinicznych wykazano, że do najczęściej występujących powikłań ciąży w przebiegu APS należą: nawracające poronienia w I trymestrze ciąży, utraty ciąż w II i III trymestrze ciąży, wczesnie występujący stan przedrzucawkowy i wcześniactwo. Pacjentkę z APS planującą ciążę należy poinformować o ryzyku wystąpienia powikłań w przebiegu ciąży. Ciężarne pacjentki z APS powinny być leczone przez zespół wielodyscyplinarny: reumatologa, położnika, a w uzasadnionych przypadkach również przez hematologa. Najważniejszym elementem leczenia ciężarnych pacjentek z APS jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i heparyn. Zastosowanie hydroksychlorochiny jest zalecane u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. Wizyty powinny się odbywać co 4 tygodnie, a od 26.–28.

#### Summary

The antiphospholipid syndrome (APS) is an interdisciplinary condition with a clinical picture in which thrombotic complications and obstetric failures play the most significant role. It has been demonstrated on the basis of multicentre clinical observations that the most common pregnancy-related complications in the course of APS include: recurrent miscarriage in the first trimester of pregnancy, pregnancy loss in the second and third trimester of pregnancy, early preeclampsia and preterm delivery. Any APS female patient planning a pregnancy should be advised about the risk of complications which may occur in the course of pregnancy. The treatment of pregnant APS patients should be conducted by a multidisciplinary team including specialists in rheumatology, obstetrics, and in justified cases also in haematology. The most important element of the pregnant APS patient management is secondary thromboprophylaxis with low dose aspirin and heparins. The introduction of hydroxychloroquine is recommended in patients with systemic lupus erythematosus. The visits should take place every 4 weeks

---

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Lidia Ostanek, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych PUM, SPSK 1, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-152 Szczecin, tel. +48 91 425 33 51, faks +48 91 425 33 44, e-mail: lidia-55@o2.pl

**Praca wpłynęła:** 19.12.2013 r.

Hbd co 1–2 tygodnie. Pacjentki muszą być ściśle monitorowane pod kątem występowania objawów stanu przedrzucawkowego i/lub zakrzepicy.

## Wstęp

Zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS) jest jednostką chorobową o charakterze interdyscyplinarnym, w której obrazie klinicznym największe znaczenie mają powikłania zakrzepowe i niepowodzenia łożnicze (tab. I). Częstość występowania APS w ogólnej populacji nie jest jeszcze dokładnie znana, ale obecnie ocenia się ją na ok. 0,5% [1, 2].

Wykazano, że 10–25% wszystkich niewyjaśnionych nawracających poronień jest związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (*antiphospholipid antibodies* – aPL) [3]. Przeciwciała antyfosfolipidowe występują u ok. 1–5% zdrowych kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet z utratami ciąży obecność aPL stwierdzono u 5–50% (średnio 15,5%), w tym antykoagulantu toczniowego (*lupus anticoagulant* – LA) u 0–14% (średnio 8%), a w przypadku utrat ciąży > 20. Hbd obecność LA stwierdzano u ok. 30% kobiet [4–6]. Różnice w częstości wynikają z różnorodności badanych grup, różnic w kryteriach włączenia i braku standaryzacji przy oznaczaniu niektórych aPL.

Na podstawie badania kohorty 1000 chorych na APS w ramach projektu *Euro-Phospholipid* wykazano, że w grupie 590 ciężarnych występowały następujące patologie łożnicze: stan przedrzucawkowy (9,5%), rzucawka (4,4%), odklejenie łożyska (2,0%), sercowo-płucny zespół poporodowy (0,5%). Ponadto na podstawie analizy przebiegu 1580 ciąży w tej kohorcie pacjentek wczesną utratę płodu (< 10. Hbd) stwierdzono u 35,4% kobiet, późną ( $\geq$  10. Hbd) u 16,9%, a odsetek porodów przedwczesnych wynosił 10,6% [7].

Wstępne dane z *European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome* (EUROAPS), zawierającego wyniki obserwacji przebiegu 530 ciąży u 211 kobiet z ustalonym rozpoznaniem APS, wykazują, że częstość wczesnych utrat ciąży wynosi w tej grupie chorych 43,3%, a późnych utrat ciąży – 32,4%; u leczonych ciężarnych odsetek żywych porodów wynosił 80%, a u ciężarnych nieleczonych tylko 20% [8].

Na podstawie wielośrodkowych obserwacji klinicznych przyjmuje się zatem, że do najczęściej występujących powikłań ciąży w przebiegu APS należą:

- nawracające poronienia w I trymestrze ciąży,
- utraty ciąży w II i III trymestrze ciąży,
- wczesnie występujący stan przedrzucawkowy,
- wcześniactwo.

Innymi powikłaniami łożniczymi, rzadziej występującymi, ale związanymi z obecnością aPL, są:

- niepowodzenia implantacji zapłodnionego jaja płodowego,

and starting from week 26–28 of pregnancy every 1–2 weeks. The patients should be strictly monitored for signs of preeclampsia and/or thrombosis.

## Introduction

The antiphospholipid syndrome (APS) is an interdisciplinary condition with a clinical picture in which thrombotic complications and obstetric failures play the most significant role (table I). The incidence of APS in the general population is not yet known precisely but at present it is estimated at approximately 0.5% [1, 2].

It has been demonstrated that 10–25% of unexplained recurrent miscarriages are related to the presence of antiphospholipid antibodies (aPLs) [3]. The antiphospholipid antibodies occur in approximately 1–5% of healthy women of child-bearing potential. In women with pregnancy losses, aPLs were found in 5–50% (median: 15.5%), lupus anticoagulant (LA) was found in 0–14% (median: 8%), and in case of pregnancy loss > 20 weeks of pregnancy LA was found in approximately 30% of women [4–6]. The differences in incidence result from the diversity of study groups, differences in inclusion criteria and the lack of standardization in the determination of certain aPLs.

The study of the cohort of 1000 APS patients within the framework of the *Euro-Phospholipid* project demonstrated the following obstetric pathologies in the group of 590 pregnant women: preeclampsia (9.5%), eclampsia (4.4%), placental disruption (2.0%), post-delivery cardiopulmonary syndrome (0.5%). Moreover, based on the analysis of the course of 1580 pregnancies in this cohort, early pregnancy loss (< 10 weeks of pregnancy) was observed in 35.4% of women, late pregnancy loss ( $\geq$  10 weeks of pregnancy) was observed in 16.9%, and the percentage of preterm deliveries was 10.6% [7].

The preliminary data from the *European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome* (EUROAPS) including the results of the observation of 530 pregnancies in 211 women with confirmed APS diagnosis demonstrate that the incidence of early pregnancy loss in this patient group is 43.3%, and of late pregnancy loss is 32.4%; in treated pregnant patients the percentage of live births was 80% while in untreated pregnant patients it was only 20% [8].

Therefore, based on multicentre clinical observations it is assumed that the most common pregnancy-related complications in the course of APS include the following:

- recurrent miscarriage in the first trimester of pregnancy,
- pregnancy loss in the second and third trimester of pregnancy,
- early preeclampsia,
- preterm delivery.

Other obstetric complications with lower incidence but related to the presence of aPLs include the following:

**Tabela I.** Kryteria klasyfikacyjne zespołu antyfosfolipidowego [38]**Table I.** Antiphospholipid syndrome classification criteria [38]

Kryteria kliniczne / <i>Clinical criteria</i>
<p>1. Zakrzepica w naczyniach / <i>Vascular thrombosis</i></p> <p>Jeden lub więcej epizodów zakrzepicy w naczyniach tętniczych, żylnych albo włosowatych w obrębie jakiejkolwiek tkanki lub narządu, potwierdzonej metodami diagnostyki obrazowej, metodą Dopplera lub histopatologicznie. Nie zaliczono do kryteriów zakrzepicy żył powierzchownych. W obrazie histopatologicznym zmianom zakrzepowym nie mogą towarzyszyć cechy zapalenia ściany naczyń /  <i>One or more episodes of arterial, venous or capillary thrombosis within any tissue or organ, confirmed in imaging diagnostics, by Doppler method or in histopathological examination. The superficial venous system was not included in classification criteria for thrombosis. In the histopathological picture, thrombotic lesions cannot be accompanied by inflammation of the wall of the blood vessels</i></p>
<p>2. Niepowodzenia położnicze / <i>Obstetric failures:</i></p> <p>Jeden lub więcej przypadków obumarcia płodu morfologicznie prawidłowego o niewyjaśnionej przyczynie w okresie od 10. tygodnia ciąży (prawidłowa budowa płodu potwierdzona badaniem USG lub bezpośrednim) /  <i>One or more cases of unexplained death of the fetus with correct morphological parameters in the period from 10 weeks of pregnancy (proper fetal development confirmed in ultrasound or direct examination)</i></p> <p>lub / <i>or</i></p> <p>Jedno lub więcej przedwczesnych urodzeń zdrowego noworodka przed 34. tygodniem ciąży z powodu rzucawki, ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub niewydolności łożyska /  <i>One or more preterm deliveries of a normal neonate before 34 weeks of pregnancy due to eclampsia, severe preeclampsia or placental insufficiency</i></p> <p>lub / <i>or</i></p> <p>3 lub więcej kolejnych samoistnych poronień przed 10. tygodniem ciąży, gdy wykluczono przyczyny związane ze zmianami anatomicznymi lub zaburzeniami hormonalnymi u matki oraz chromosomalnymi u obojga rodziców /  <i>3 or more subsequent spontaneous abortions before 10 weeks of pregnancy where causes related to anatomical changes or hormone disorders in the mother and chromosomal changes in both parents were excluded</i></p>
Kryteria laboratoryjne / <i>Laboratory criteria</i>
<p>a. Antykoagulant toczniowy (LA) w surowicy, wykryty 2 lub więcej razy w odstępie 12 tygodni metodami ustalonymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy /  <i>Serum lupus anticoagulant (LA) detected 2 or more times at 12-week intervals by methods determined by the International Society on Thrombosis and Haemostasis</i></p>
<p>b. Przeciwciała antykardiolipinowe (aCL) w klasie immunoglobulin (Ig) G i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu w średnim albo wysokim mianie (tj. &gt; 40 GPL lub MPL albo &gt; 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni, wykryte standaryzowaną metodą ELISA /  <i>High or medium levels of serum or plasma immunoglobulin (Ig) G and/or IgM anticardiolipin antibodies (aCL) (i.e. 40 GPL or MPL or &gt; 99<sup>th</sup> percentile) twice at 12-week intervals, detected by standardised ELISA assay</i></p>
<p>c. Przeciwciała przeciw <math>\beta</math>2-glikoproteinie (<math>\beta</math>2-GPI) w klasie IgG i/lub IgM obecne w surowicy lub osoczu (w mianie &gt; 99. percentyla) 2-krotnie w odstępie 12 tygodni, wykryte standaryzowaną metodą ELISA /  <i>Immunoglobulin G and/or IgM anti-<math>\beta</math>2-GPI antibodies in serum or plasma (at the level of &gt; 99<sup>th</sup> percentile) twice at 12-week intervals, detected by standardised ELISA assay</i></p>
<p><b>Do rozpoznania APS upoważnia spełnienie przynajmniej jednego kryterium klinicznego i jednego kryterium laboratoryjnego /  <i>For the APS diagnosis at least one clinical criterion and one laboratory criterion has to be met</i></b></p>

- krwiaki łożyska,
- odklejenie łożyska.

## Patofizjologia

Dotychczasowe wyniki badań potwierdzają, że aPL aktywują komórki endotelialne, monocyty i płytki krwi, czego konsekwencją są zaburzenia regulacji adhezji i aktywacja układu krzepnięcia, prowadzące do pogotowia zakrzepowego [9, 10]. Coraz więcej aktualnych wyników badań pozwala jednak przypuszczać, że u podstaw dzia-

- failure of implantation of a fertilised ovum,
- placental hematomas,
- placental disruption.

## Pathophysiology

The recent study results confirm that aPLs activate endothelial cells, monocytes and platelets, leading to disorders in the regulation of adhesion, activation of the coagulation process and finally causing the state of thrombotic readiness [9, 10]. Nevertheless, an increas-

łania aPL leżą również inne mechanizmy, odpowiedzialne za niezakrzepowe powikłania łożnicze [11]. Wyniki badań łożysk pacjentek, które przeżyły poronienia, w bardzo wielu przypadkach nie wykazywały obecności zmian zakrzepowych. Istotne znaczenie miała natomiast aktywacja procesu zapalnego z udziałem dopełniacza. Aktywacja układu krzepnięcia miała tutaj charakter wtórny. Sugeruje się, że do wystąpienia utraty ciąży wymagana jest aktywacja składowych C3 i C5 dopełniacza [12]. Girardi i wsp. wykazali, że miejscowa aktywacja układu dopełniacza może powodować uszkodzenie zarówno trofoblastu, jak i śródbłonna naczyniowego [13]. Podkreśla się rolę wewnątrzmacicznych komórek NK (*natural killer*), których duże stężenie stwierdzano u pacjentek z nawracającymi poronieniami [14]. Komórki NK indukują wzmożoną apoptozę komórek trofoblastu, co prowadzi m.in. do obniżenia produkcji gonadotropiny kosmówkowej (*human chorionic gonadotropin* – hCG) [15]. Hamujący wpływ na aktywację i wzrost liczby komórek NK wywiera progesteron.

Badania *in vitro* i na modelu zwierzęcym wykazały bezpośredni wpływ aPL na komórki trofoblastu, m.in. poprzez wiązanie z endometrialnymi komórkami endotelialnymi (*human endometrial endothelial cells* – HEECs) łożyska, upośledzając ich rozwój i różnicowanie [16]. W ten sposób aPL istotnie redukują zarówno liczbę, jak i długość kapilar formowanych przez HEECs, co prowadzi do zmniejszenia inwazji trofoblastu i ingeruje w fizjologiczny rozwój łożyska. Nie ulega wątpliwości, że wpływ aPL na łożysko ma złożony mechanizm i przyczynia się do nieprawidłowości w przebiegu ciąży [17].

Stan kliniczny, w którym zmiany zapalne i/lub zakrzepowe występujące w łożysku, związane z obecnością aPL i będące przyczyną patologii łożniczej, nie współistnieją z zakrzepicą układową, jest nazywany łożniczym zespołem antyfosfolipidowym (*obstetric antiphospholipid syndrome* – OAPS).

## Leczenie zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w ciąży

Obecnie leczenie APS koncentruje się na zmniejszeniu ryzyka występowania powikłań zakrzepowych [18, 19]. Należy podkreślić, że pacjentki z APS i współistniejącym toczniem rumieniowatym układowym (TRU), jak również te, u których stwierdza się występowanie aPL o profilu wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych [obecność dwóch lub trzech klas aPL, np. aCL + LA lub aCL + a $\beta$ 2-GPI (przeciwciała przeciwko  $\beta$ 2-glikoproteinie I), lub aCL + LA + a $\beta$ 2-GPI] są prawdopodobnymi kandydatkami do przewlekłej pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej z zastosowaniem niskich dawek kwasu acetylosalicylowego [20].

Ciążarne pacjentki z APS powinny być leczone przez zespół wielodyscyplinarny: reumatologa, ginekologa,

ing amount of evidence suggests that there are also other mechanisms behind the activity of aPLs which are responsible for non-thrombotic obstetric complications [11]. The results of placenta examination of patients who lost pregnancy in many cases did not show the presence of thrombotic lesions, while the activation of the complement-dependent inflammatory process was of importance. Here the activation of the coagulation process has a secondary character. It is suggested that for the occurrence of miscarriage the activation of complement components C3 and C5 is required [12]. Girardi *et al.* demonstrated that local activation of the component system can damage both the trophoblast and vascular endothelium [13]. The role of uterine natural killer cells (uNK) is emphasised, as high levels of them were found in patients with recurrent pregnancy loss [14]. The NK cells induce enhanced apoptosis of trophoblast cells which leads among others to a decrease in production of human chorionic gonadotropin (hCG) [15]. Progesterone inhibits the activation and proliferation of NK cells.

The studies *in vitro* and in an animal model demonstrated that aPLs impact directly the trophoblast cells, among others by binding to human endometrial endothelial cells (HEECs) of placenta, impairing their growth and differentiation [16]. This way aPLs significantly reduce both the number and length of capillaries formed by HEECs, which leads to reduced trophoblast invasion and interferes in the physiological development of the placenta. It is beyond doubt that the impact of aPLs on the placenta is of a complex nature and contributes to abnormalities in the course of pregnancy [17].

The clinical condition in which inflammatory and/or thrombotic lesions in the placenta, related to the presence of aPLs causing the obstetric pathology, which are not concomitant with systemic thrombosis, is called obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS).

## Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy

At present, APS management focuses on reduction of the risk of occurrence of thrombotic complications [18, 19]. It has to be stressed that patients with APS and concomitant systemic lupus erythematosus (SLE) as well as patients with confirmed presence of aPLs with a high risk profile of thrombotic complications [presence of two or three aPL classes, e.g. aCL + LA or aCL + a $\beta$ 2-GPI (anti- $\beta$ 2-glycoprotein I antibodies), or aCL + LA + a $\beta$ 2-GPI] are the probable candidates for long-term primary thromboprophylaxis with low dose aspirin [20].

Pregnant APS patients should be treated by a multidisciplinary team including specialists in rheumatology, gynaecology, and in justified cases also in haematology.

a w uzasadnionych przypadkach również hematologa. Podstawowym filarem terapii ciężarnych pacjentek z APS jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i heparyn (frakcjonowanych bądź niefrakcjonowanych). Zastosowanie hydroksychlorochiny jest zalecane u pacjentek z TRU [21–23]. U kobiet z wcześniejszymi epizodami zakrzepowymi zaleca się stosowanie niefrakcjonowanych bądź frakcjonowanych preparatów heparyn albo doustnych leków przeciwzakrzepowych (Warfin lub Acenocumarol) z wyłączeniem okresu 5.–12. Hbd [24–26].

Wskazane jest, aby pacjentka z APS w okresie rozrodczym, zwłaszcza planująca ciążę, była dokładnie poinformowana o zwiększonym ryzyku występowania powikłań, w tym ciężkich (nadciśnienie, stan przedzrzucawkowy, rzucawka, wcześniactwo, zakrzepica), które mogą się pojawić w przebiegu ciąży i w okresie okołoporodowym, nawet w przypadku stosowanego leczenia.

**Ciąża powinna być odradzana w następujących sytuacjach klinicznych [18]:**

- ciężkie nadciśnienie płucne (ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej > 50 mm Hg lub objawowe),
- niewydolność serca,
- przewlekła niewydolność nerek (stężenie kreatyniny  $\geq 2,6$  mg/dl),
- uprzednio przebyte ciężkie stany przedzrzucawkowe, rzucawka lub zespół HELLP (niedokrwistość hemolityczna, zwiększone stężenia enzymów wątrobowych, małopłytkowość), pomimo leczenia kwasem acetylosalicylowym i heparyną,
- udar mózgu w ciąży ostatnich 6 miesięcy,
- ciężkie zaostrzenie TRU w ciąży ostatnich 6 miesięcy.

Przed ciążą należy oznaczyć pełny profil aPL (LA, aCL, a $\beta$ 2-GPI). W przypadku wyników pozytywnych nie należy powtarzać tych badań w czasie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży wskazane jest oznaczenie stężenia hCG, które powinno się podwajać co 2 dni – wolniejszy wzrost stężenia jest złym markerem rokowniczym. Właściwe leczenie powinno być wdrożone po potwierdzeniu badaniem USG obecności żywego płodu (5.–6. Hbd). Niektórzy autorzy rozważają zastosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego w okresie już przed planowaną ciążą, chociaż nie ma dobrze udokumentowanych dowodów naukowych uzasadniających zasadność takiego postępowania.

**Proponowany schemat opieki nad ciężarną z APS obejmuje [27]:**

- wizyty co 4 tygodnie do 26.–28. Hbd, a następnie co 1–2 tygodnie,
- na każdej wizycie pomiar ciśnienia tętniczego (RR), a jeśli to możliwe, co tydzień w warunkach domowych,
- badanie moczu co miesiąc; w przypadku wzrostu białkomoczu, wzrostu RR – ocena białkomoczu dobowego,

The most important element of the pregnant APS patient management is secondary thromboprophylaxis with low dose aspirin and (fractionated or unfractionated) heparins. The introduction of hydroxychloroquine is recommended in SLE patients [21–23]. In patients with previous thrombotic events the application of fractionated or unfractionated heparin preparation or oral anticoagulants (warfarin or acenocoumarol) is recommended, excluding the period between 5–12 weeks of pregnancy [24–26].

The optimum situation is where the APS patient of child-bearing potential, especially while planning a pregnancy, is informed in detail about the increased risk of complications, including severe ones (hypertension, preeclampsia/eclampsia, preterm delivery, thrombosis), which can occur in the course of pregnancy and in the perinatal period even in the case of introduced treatment.

**Patients should be advised not to get pregnant in the following clinical situations [18]:**

- severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure > 50 mm Hg or symptomatic),
- cardiac insufficiency,
- chronic kidney disease (blood creatinine  $\geq 2.6$  mg/dl),
- one or more previous severe episodes of preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome (haemolytic anaemia, elevated liver enzymes, low platelet count) despite aspirin and heparin treatment,
- cerebral stroke during the previous 6 months,
- acute exacerbation of SLE in the preceding 6 months.

The full aPL profile (LA, aCL, a $\beta$ 2-GPI) should be determined prior to pregnancy. In the case of positive results, these tests should not be repeated in pregnancy. When a pregnancy is confirmed, it is recommended to determine the hCG level, which should double every 2 days – a slower increase is a bad prognostic marker. The proper treatment should be introduced following confirmation of the presence of a live fetus in ultrasound imaging (5–6 weeks of pregnancy). Some authors consider the introduction of low dose aspirin already prior to planned pregnancy although there is no documented scientific evidence which would justify such measures.

**Suggested management of pregnancy in APS patients [27]:**

- visits every 4 weeks up to 26–28 weeks of pregnancy, and then every 1–2 weeks,
- arterial blood pressure measurement (RR) at each visit and – if possible – every week in home conditions,
- urine test each month. In case of proteinuria, increased RR – assessment of daily urine protein levels,
- particular vigilance with regard to signs of potential thrombosis (at each visit); in case of suspected thrombosis – Doppler ultrasonography,



- zachowanie szczególnej czujności pod kątem wystąpienia objawów potencjalnej zakrzepicy (na każdej wizycie), w razie jej podejrzenia – badanie USG metodą Dopplera,
- ścisły monitoring pod kątem wystąpienia objawów stanu przedzucawkowego (ból głowy, ból brzucha, zaburzenia widzenia, zaburzenia świadomości) na każdej wizycie > 20. Hbd [28],
- ultrasonograficzna, położnicza i dopplerowska ocena: przepływów maciczo-łożyskowych od 18.–20. Hbd, wielkości płodu, ilości płynu owodniowego i ogólnego stanu płodu, przepływów w tętnicy pępowinowej [29].
- strict monitoring for symptoms of preeclampsia (headache, abdominal pain, vision disorders, consciousness disorders) at each visit > 20 weeks of pregnancy [28],
- ultrasound, obstetric and Doppler assessment of utero-placental blood flows since 18–20 weeks of pregnancy, evaluation of fetal weight, amount of amniotic fluid and general condition of fetus, evaluation of umbilical artery blood flows [29].

#### Sugerowany schemat leczenia zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w ciąży [18, 30, 31].

- A. Pacjentki z APS bez wcześniejszej zakrzepicy i z nawracającymi wczesnymi (okres przedembrionalny lub embrionalny) poronieniami:
- tylko małe dawki kwasu acetylosalicylowego lub łącznie z: albo niefrakcjonowaną heparyną (5000–7500 j.m. s.c. co 12 godz.), albo heparynami drobno-cząsteczkowymi (LMWH) w dawce profilaktycznej (enoksaparyna 40 mg s.c./dobę, tinzaparyna 4500 j. s.c./dobę, dalteparyna 5000 j. s.c./dobę). Po porodzie profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem warfaryny lub lepiej LMWH do 6 tygodni.
- B. Pacjentki z APS bez wcześniejszej zakrzepicy i z izolowanymi nawracającymi utratami ciąży (> 10. Hbd) lub wcześniejszym porodem przedwczesnym (< 34. Hbd) w przebiegu wczesnego stanu przedzucawkowego lub niewydolności łożyska:
- małe dawki kwasu acetylosalicylowego plus profilaktyczne lub średnie dawki heparyny niefrakcjonowanej [7500–10 000 j.m. s.c. co 12 godzin lub co 8–12 godzin, dostosowane do wydłużenia czasu częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT)], lub LMWH w małych bądź średnich dawkach (enoksaparyna 40–60 mg s.c./dobę, dalteparyna 5000 j. s.c./dobę lub tinzaparyna 4500 j. s.c./dobę). Po porodzie profilaktyka przeciwzakrzepowa z heparyną lub lepiej LMWH do 6 tygodni.
- C. Pacjentki z APS i wcześniejszą zakrzepicą:
- małe dawki kwasu acetylosalicylowego plus terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej (s.c. co 8–12 godzin, dostosowane do wartości APTT) lub LMWH w dawce terapeutycznej (enoksaparyna 1 mg/kg m.c. s.c. na dobę, dalteparyna 100 j./kg m.c. co 12 godzin lub enoksaparyna 1,5 mg/kg m.c. na dobę, lub dalteparyna 200 j./kg m.c. na dobę). Po porodzie warfaryna lub LMWH w dawce terapeutycznej, jeśli są wskazania – nawet do końca życia.
- We wszystkich przypadkach dodatkowo suplementacja wapniem (1000 mg/dobę) i witaminą D (800 j.m./dobę). U pacjentek LA(–) leczenie heparyną (zwłaszcza preparatami heparyny niefrakcjonowanej) może być moni-
- Suggested treatment regimen for antiphospholipid syndrome in pregnancy [18, 30, 31].**
- A. Patients with APS without previous thrombosis and with recurrent early (preembryonic or embryonic period) miscarriages:
- Only low dose aspirin or together with: either unfractionated heparin (5000–7500 IU sc. every 12 hours) or low molecular weight heparin (LMWH) in prophylactic dose (enoxaparin 40 mg sc./24 hours, tinzaparin 4500 IU sc./24 hours, dalteparin 5000 IU sc./24 hours). After delivery, warfarin or (better) LMWH thromboprophylaxis for up to 6 weeks.
- B. Patients with APS without previous thrombosis and with isolated recurrent pregnancy losses (> 10 weeks of pregnancy) or previous preterm delivery (< 34 weeks of pregnancy) in the course of early preeclampsia or placental insufficiency:
- Low dose aspirin plus prophylactic or medium doses of unfractionated heparin [7500–10 000 IU sc. every 12 hours or every 8–12 hours adapted to APTT (activated partial thromboplastin time)] prolongation, or low or medium LMWH doses (enoxaparin 40–60 mg sc./24 hours, dalteparin 5000 IU sc./24 hours or tinzaparin 4500 IU sc./24 hours). After delivery, warfarin or (better) LMWH thromboprophylaxis for up to 6 weeks.
- C. Patients with APS and previous thrombosis:
- Low dose aspirin plus therapeutic doses of unfractionated heparin (sc. every 8–12 hours, adapted to APTT) or LMWH in therapeutic dose (enoxaparin 1 mg/kg body mass sc./24 hours, dalteparin 100 IU/kg of body weight every 12 hours or enoxaparin 1.5 mg/kg of body weight/24 hours, or dalteparin 200 of body weight/24 hours). After delivery, warfarin or LMWH in therapeutic dose if indicated – even for the rest of life.
- In all cases additional calcium supplementation (1000 mg/24 hours) and vitamin D supplementation (800 IU/24 hours).
- In LA(–) patients, treatment with heparin (in particular with preparations of unfractionated heparin) can be monitored on the basis of evaluation of APTT prolongation. In LA(+) patients, the activity of anti-Xa factor has to be monitored [26]. With the therapeutic dose of hepa-

torowane na podstawie oceny wydłużenia APTT. U pacjentek LA(+) należy monitorować aktywność czynnika anty-Xa [26]. Przy zastosowaniu dawki profilaktycznej heparyny aktywność czynnika anty-Xa powinna wynosić 0,2–0,6 j./ml, w przypadku dawki średniej: 0,1–0,3 j./ml.

Nie ma przeciwwskazań do stosowania warfaryny lub heparyny w czasie laktacji i karmienia.

Pomimo stosowanego standardowego leczenia kwasem acetylosalicylowym i heparyną u ok. 20% pacjentek z APS nadal występują niepowodzenia położnicze. Taką postać APS określa się mianem odpornej na leczenie postaci położniczego zespołu antyfosfolipidowego (*refractory OAPS*). W tych przypadkach podejmowane są próby zastosowania zmodyfikowanego postępowania terapeutycznego. Jedną z propozycji jest zastosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego już na 4 tygodnie przed planowaną ciążą. Wstępne wyniki badań wydają się potwierdzać skuteczność hydroksychlorochiny i małych dawek prednizonu dołączonych do terapii standardowej [32–35]. Nie do końca potwierdzono skuteczność immunoglobulin *i.v.*, jakkolwiek nadal znajdują one zastosowanie m.in. u opornych na heparynę ciężarnych pacjentek z APS lub współistniejącą autoimmunologiczną małopłytkowością [36]. Kolejną propozycją to zastosowanie skojarzonego leczenia antyagregacyjnego, nowych leków przeciwzakrzepowych, suplementacji witaminą D i dołączenie pentoksyfiliny, jako leku zmniejszającego produkcję czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i zwiększającego produkcję przez łożysko interleukiny 10 (IL-10) i IL-4 [37].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

rin the activity of anti-Xa factor should be 0.2–0.6 IU/ml, and in the case of medium dose 0.1–0.3 IU/ml.

There are no contraindications to the administration of warfarin or heparin during lactation and breastfeeding.

Despite the applied standard treatment with aspirin and heparin, obstetric failures still occur in approximately 20% of patients with APS. Such form of APS is defined as refractory obstetric antiphospholipid syndrome (*refractory OAPS*). In such cases, attempts to introduce the modified therapeutic management are taken. One of the proposals is the administration of low dose aspirin already 4 weeks before the planned pregnancy. The preliminary study results seem to confirm the efficacy of hydroxychloroquine and prednisone in low doses added to standard treatment [32–35]. The efficacy of *i.v.* immunoglobulins has not been entirely confirmed although they are still applied among others in heparin-refractory pregnant patients with APS or with concomitant autoimmune thrombocytopenia [36]. The next proposal is the introduction of antiaggregative therapy in combination with new anticoagulants, vitamin D supplements and pentoxifylline, which decreases tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) production and increases placental interleukin 10 (IL-10) and IL-4 production [37].

Authors declare no conflict of interest.

## Piśmiennictwo

### References

- Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ* 2010; 340: c2541.
- Branch W; Obstetric Task Force. Report of the Obstetric APS Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, 13th April 2010. *Lupus* 2011; 20: 158-164.
- Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 37-50.
- Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G, et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1428-1433.
- Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 302-307.
- Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2311-2318.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Euro-Phospholipid Project Group. Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019-1027.
- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R; EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus* 2012; 21: 766-768.
- Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 473-481.
- Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1126-1135.
- Di Prima FA, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5: 41-53.

12. De Carolis S, Botta A, Santucci S, et al. Complementemia and obstetric outcome in pregnancy with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 776-778.
13. Girardi G, Yarin D, Thurman JM, et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med* 2006; 203: 2165-2175.
14. Kwak JY, Beer AE, Kim SH, Mantouvalos HP. Immunopathology of the implantation site utilizing monoclonal antibodies to natural killer cells in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 91-98.
15. Velayuthaprabhu S, Matsubayashi H, Sugi T, et al. Expression of apoptosis in placenta of experimental antiphospholipid syndrome mouse. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69: 486-494.
16. Di Simone N, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, et al. Antiphospholipid antibodies affect human endometrial angiogenesis. *Biol Reprod* 2010; 83: 212-219.
17. Girardi G, Mackman N. Tissue factor in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss: a pro-inflammatory molecule. *Lupus* 2008; 17: 931-936.
18. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26: 65-76.
19. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 522-539.
20. Martínez-Zamora MÁ, Cervera R, Balasch J. Recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies and the risk of thromboembolic disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 265-274.
21. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292-2299.
22. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, et al. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2006; 15: 268-275.
23. Lesiak A, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A, et al. Effect of chloroquine phosphate treatment on serum MMP-9 and TIMP-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 683-688.
24. Check JH. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 326-333.
25. D'Ippolito S, Marana R, Di Nicuolo F, et al. Effect of low molecular weight heparins (LMWHs) on antiphospholipid antibodies (aPL)-mediated inhibition of endometrial angiogenesis. *PLoS One* 2012; 7: e29660.
26. Mehta TP, Smythe MA, Mattson JC. Strategies for managing heparin therapy in patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 1221-1231.
27. de Jesus GR, dos Santos FC, Oliveira CS, et al. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 79-86.
28. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509.
29. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 332-338.
30. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 287-297.
31. Galarza-Maldonado C, Kourilovitch MR, Pérez-Fernández OM, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 288-295.
32. Ruffatti A, Calligaro A, Del Ross T, et al. Risk-based secondary prevention of obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2012; 21: 741-743.
33. Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med* 2013; 5: 287-291.
34. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948-6951.
35. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-1509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Autoimmun+Rev+2011%3B10%3A669-673>
36. Scoble T, Wijetilleka S, Khamashta MA. Management of refractory anti-phospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 669-673.
37. Aljotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013; 22: 6-17.
38. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.