

Trombo-embolische problematiek bij systeemziekten & antifosfolipidensyndroom

Dr. Thijs van Mens
Interne geneeskunde
Afd trombose en hemostase
t.e.van_mens@lumc.nl
LUMC



Dr. Manon Slob
Interne geneeskunde
Hart- en Vaatcentrum Salland
m.slob@dz.nl
Deventer Ziekenhuis



1

Disclosure slide Manon Slob

(potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
- Sponsoring of onderzoeksgeld - Honorarium of andere (financiële) vergoeding - Aandeelhouder - Andere relatie, namelijk ...	Onderzoeksgeld - Amgen (Ocean(a) pre-event) - Victorian Health Institute (RUBENS) - LUMC (L-TRRIP) - UMCUtrecht (2-DECIDE) - Alle inkomsten naar wetenschapsrekening van het Hart- en Vaatcentrum Salland Honorarium - sprekersvergoeding - Health Investment - Stichting TWINZ - Vergoeding naar DZ Honorarium – sprekersvergoeding - Stichting Langerhans

2

Disclosure slide Thijs van Mens

(potentiële) belangenverstrengeling	geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	geen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	geen

3

CLINICAL MANIFESTATIONS AND DEFINITION(s)

EPIDEMIOLOGY

PATHOPHYSIOLOGY

DIAGNOSIS

TREATMENT (thrombosis)

CATASTROPHIC APS

THROMBOSIS AND OTHER INFLAMMATORY DISORDERS

4

Arterial/venous thrombosis
and/or
Pregnancy morbidity

LAC Anti-beta2GPI abs aCL

Clinical Criteria

Vascular thrombosis

- ≥1 episode of venous, arterial or small vessel thrombosis in any tissue or organ

Pregnancy morbidity:

- ≥1 pregnancy loss > 10wks of gestation or
- ≥3 pregnancy losses < 10wks of gestation or
- ≥1 preterm birth < 34wks of gestation due to pre-eclampsia or placental insufficiency

Laboratory Criteria

Antiphospholipid antibodies (aPL)

- Lupus anticoagulant (LAC) or
- Anti-cardiolipin (aCL) IgG/IgM or
- Anti-beta2-glycoprotein I (aβ₂PI) IgG/IgM

≥2 occasions, at least 12 wks apart

Medium-high titer (40GL or MPL or higher than 99th percentile)

5
Miyakis S et al. J of Thrombosis Haemostasis 2006
20-nov-25

5

Other manifestations sometimes associated with APS

Cardiovascular

- Accelerated atherosclerosis
- Aortic or mitral valve thickening
- Cardiomyopathy
- Noninfectious vegetations

Pulmonary

- Diffuse alveolar hemorrhage
- Pulmonary hypertension

Musculoskeletal

- Arthralgia/arthritis
- Avascular necrosis

Neurologic

- Chorea/athetosis
- Cognitive decline
- Longitudinal myelitis
- Migraine headache
- Retinal ischemia
- Seizures
- White matter hyperintensities

Hematologic

- Autoimmune hemolytic anemia
- Bleeding (thrombocytopenia)
- Evans syndrome
- Thrombocytopenia

RENAL/ENDOCRINE

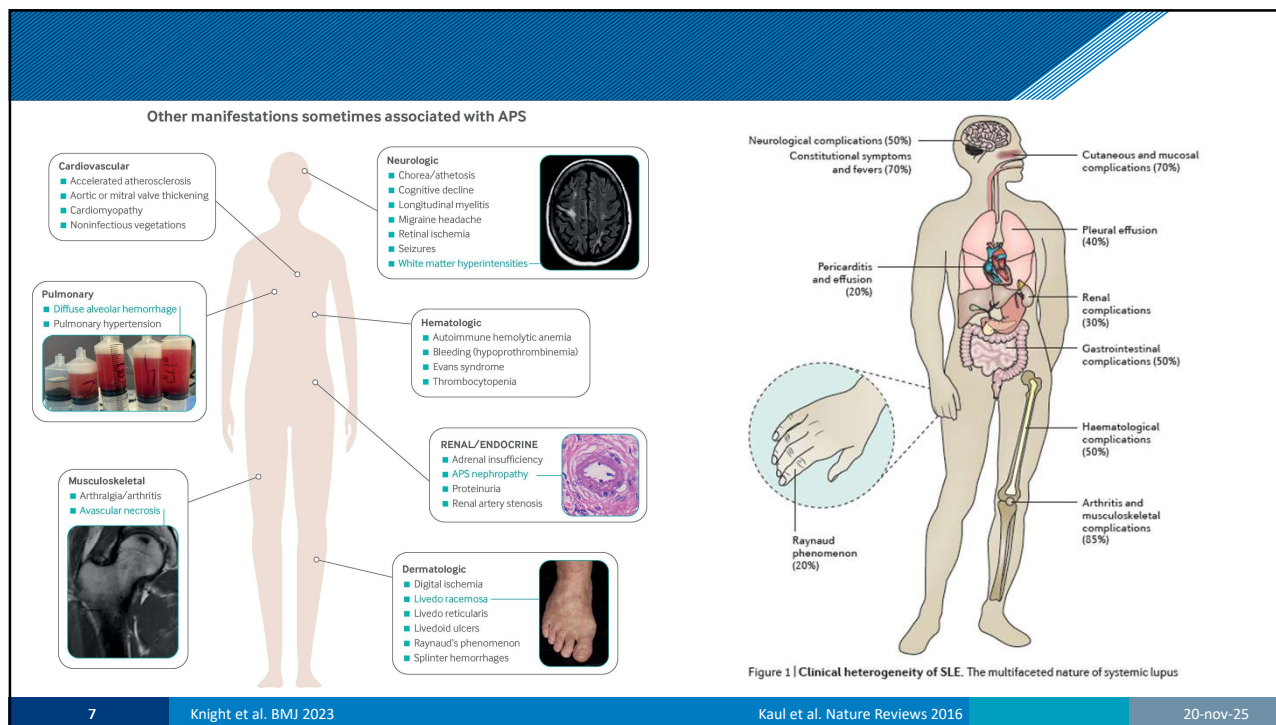
- Adrenal insufficiency
- APS nephropathy
- Proteinuria
- Renal artery stenosis

Dermatologic

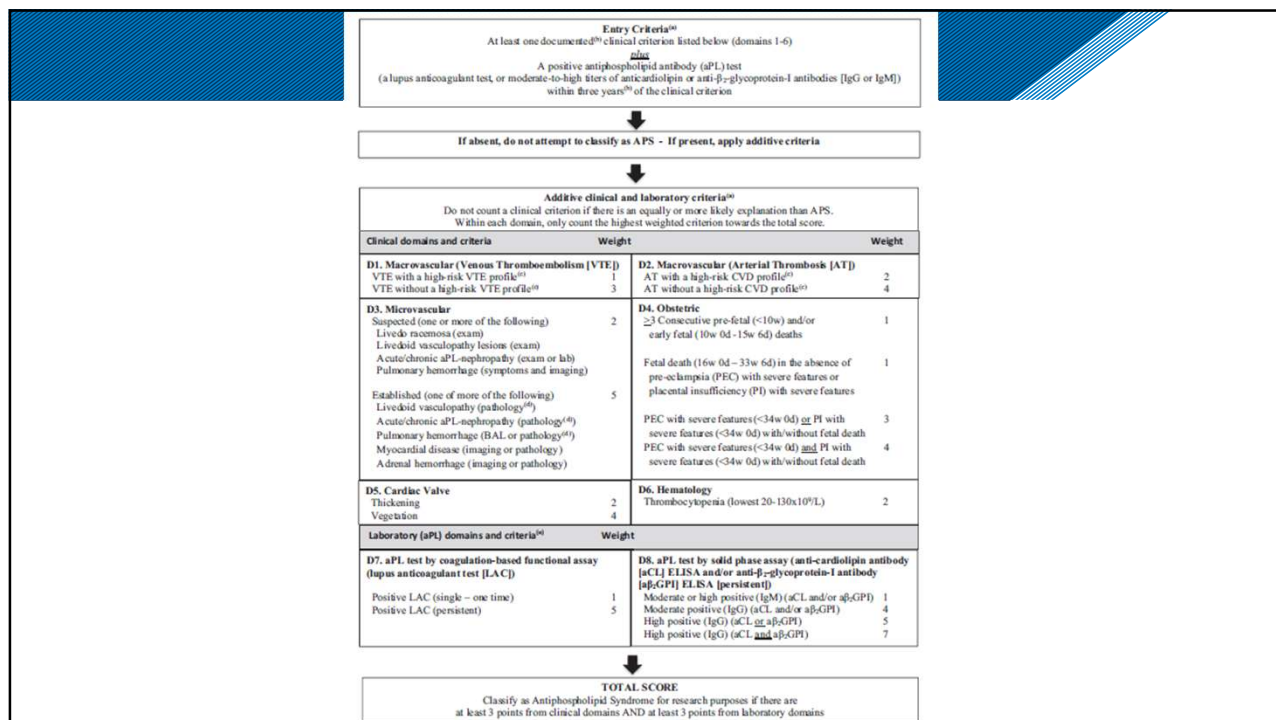
- Digital ischemia
- Livedo racemosa
- Livedo reticularis
- Livedoid ulcers
- Raynaud's phenomenon
- Splinter hemorrhages

6
Knight et al. BMJ 2023
20-nov-25

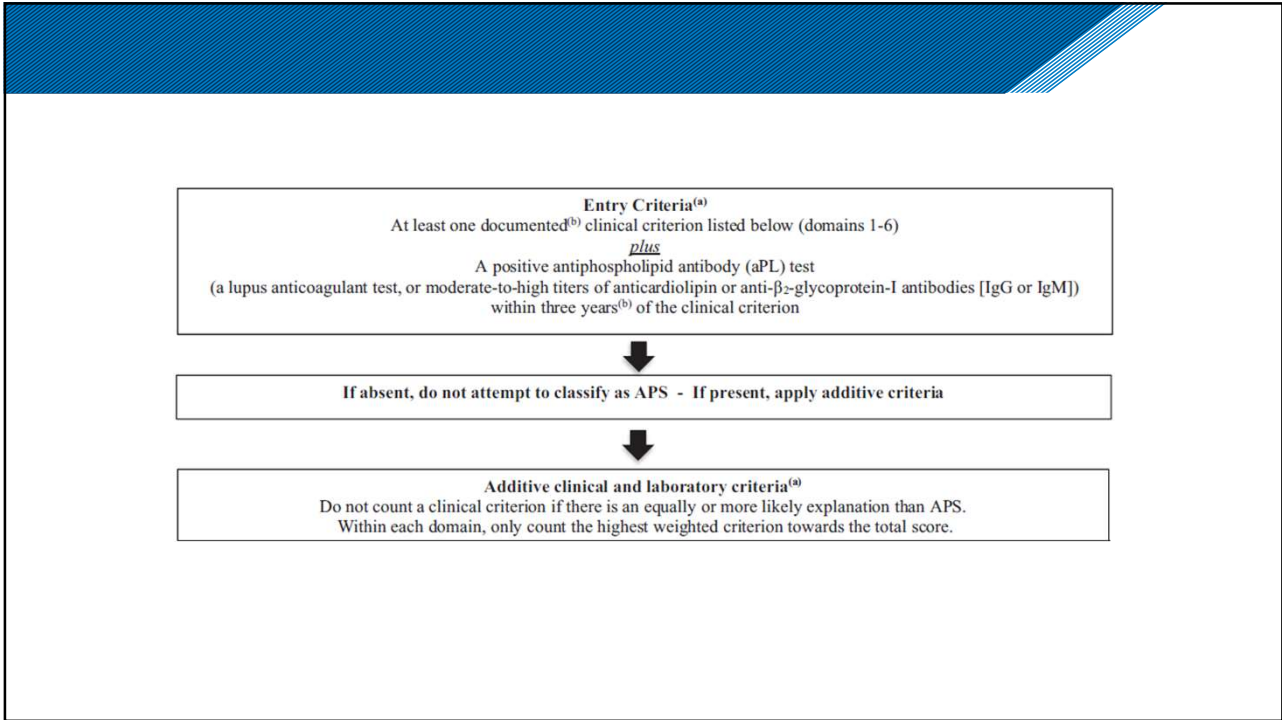
6



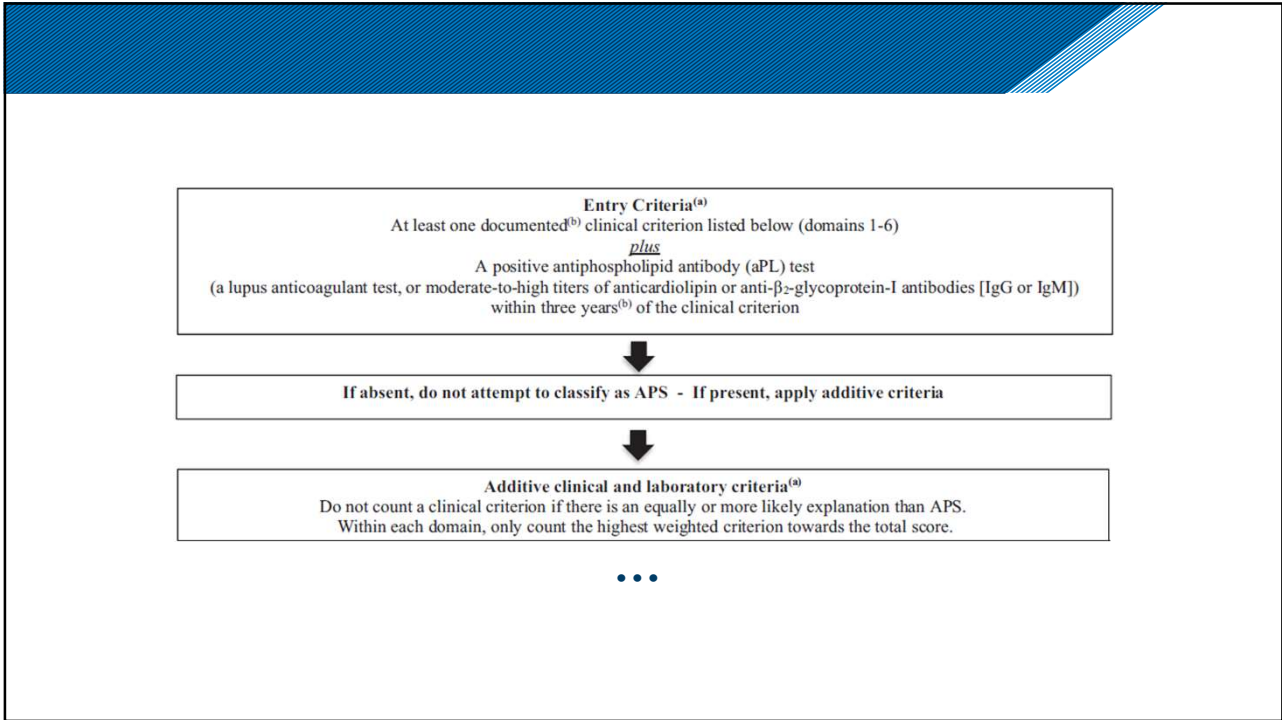
7



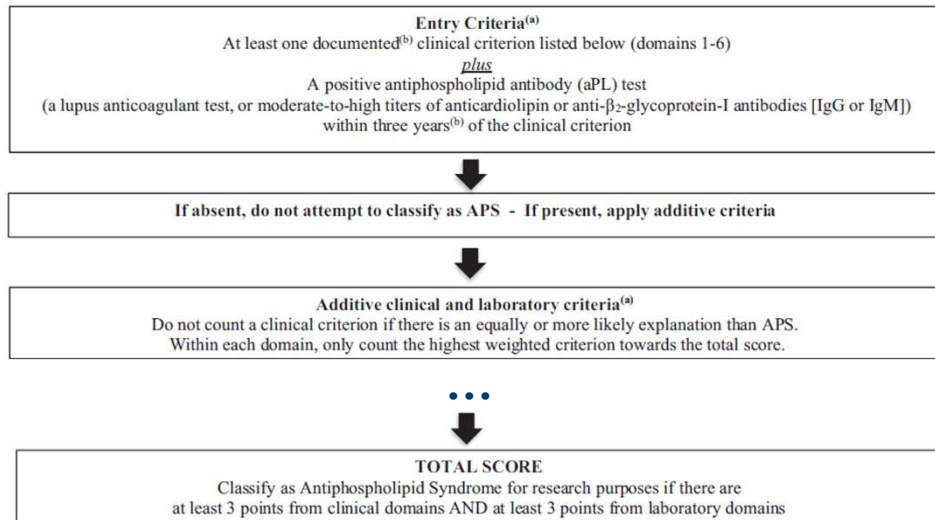
8



9



10



11

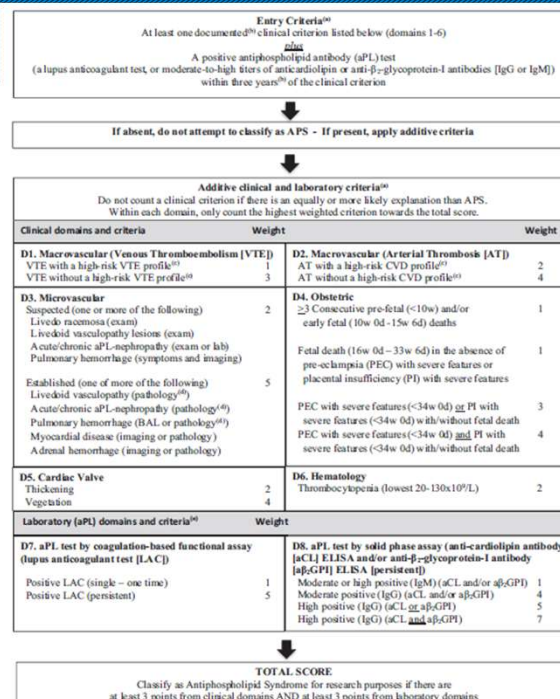
Clinical domains and criteria	Weight		Weight
D1. Macrovascular (Venous Thromboembolism [VTE])		D2. Macrovascular (Arterial Thrombosis [AT])	
VTE with a high-risk VTE profile ^(c)	1	AT with a high-risk CVD profile ^(c)	2
VTE without a high-risk VTE profile ^(c)	3	AT without a high-risk CVD profile ^(c)	4
D3. Microvascular		D4. Obstetric	
Suspected (one or more of the following)	2	≥3 Consecutive pre-fetal (<10w) and/or early fetal (10w 0d -15w 6d) deaths	1
Livedo racemosa (exam)		Fetal death (16w 0d – 33w 6d) in the absence of pre-eclampsia (PEC) with severe features or placental insufficiency (PI) with severe features	1
Livedoid vasculopathy lesions (exam)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>or</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	3
Acute/chronic aPL-nephropathy (exam or lab)		PEC with severe features (<34w 0d) <u>and</u> PI with severe features (<34w 0d) with/without fetal death	4
Pulmonary hemorrhage (symptoms and imaging)			
Established (one or more of the following)	5		
Livedoid vasculopathy (pathology ^(d))			
Acute/chronic aPL-nephropathy (pathology ^(d))			
Pulmonary hemorrhage (BAL or pathology ^(d))			
Myocardial disease (imaging or pathology)			
Adrenal hemorrhage (imaging or pathology)			
D5. Cardiac Valve		D6. Hematology	
Thickening	2	Thrombocytopenia (lowest 20-130x10 ⁹ /L)	2
Vegetation	4		

12

Table 2. Definitions of high-risk venous thromboembolism (VTE) and cardiovascular disease (CVD) profiles based on current general population guidelines (refer to Supplementary Section 8 at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42624>)

1. To determine if a thrombotic event occurred in a patient with a high-risk VTE or high-risk CVD profile, investigators should make every effort to collect and review risk factor data based on patient report or medical record review. If clinically relevant VTE or CVD risk factors at the time of an historical thrombotic event are unknown in the data source, then the lowest possible non-zero weight should be assigned to the macrovascular event to avoid overestimation of antiphospholipid antibody (aPL) contribution to thrombosis.
2. High-risk VTE profile is defined based on 1 or more major OR 2 or more minor VTE risk factors, if timeline/severity is associated with the event based on investigator's judgment (timelines based on general population guidelines are provided when available).
 - a. **Major VTE risk factors** (any of the following at the time of the event):
 - Active malignancy** with no or noncurative treatment received, ongoing curative treatment including hormonal therapy, or recurrence/progression despite curative treatment at the time of the event.
 - Hospital admission** confined to bed (only bathroom privileges) with an acute illness for at least 3 days within 3 months prior to the event.
 - Major trauma** with fractures or spinal cord injury within 1 month prior to the event.
 - Surgery** with general/spinal/epidural anesthesia for >30 minutes within 3 months prior to the event.
 - b. **Minor VTE risk factors** (2 or more of the following at the time of the event):
 - Active systemic autoimmune disease or active inflammatory bowel disease** using disease activity measures guided by current recommendations.
 - Acute/active severe infection** according to guidelines, e.g., sepsis, pneumonia, SARS-CoV-2.
 - Central venous catheter** in the same vascular bed.
 - Hormone replacement therapy, estrogen containing oral contraceptives, or ongoing in vitro fertilization treatment.**
 - Long distance travel** (≥8 hours).
 - Obesity** (body mass index [BMI] ≥30 kg/m²).
 - Pregnancy or postpartum period** within 6 weeks after delivery.
 - Prolonged immobilization** not counted above, e.g., leg injury associated with reduced mobility, or confined to bed out of hospital for at least 3 days.
 - Surgery** with general/spinal/epidural anesthesia for <30 minutes within 3 months prior to the event.
3. High-risk CVD profile is defined based on 1 or more high CVD risk factors OR 3 or more moderate CVD risk factors, if timeline/severity is associated with the event based on investigator's judgment (timelines based on general population guidelines are provided when available).
 - a. **High CVD risk factors** (any of the following at the time of the event):
 - Arterial hypertension** with systolic blood pressure (BP) ≥180 mm Hg or diastolic BP ≥110 mm Hg.
 - Chronic kidney disease** with estimated glomerular filtration rate ≤60 ml/minute for more than 3 months.
 - Diabetes mellitus** with organ damage* or long disease duration (type 1 for ≥20 years; type 2 for ≥10 years).
 - Hyperlipidemia** (severe) with total cholesterol ≥310 mg/dl (8 mmol/L) or low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol >190 mg/dl (4.9 mmol/L).
 - b. **Moderate CVD risk factors** (3 or more of the following at the time of the event):
 - Arterial hypertension** on treatment, or with persistent systolic BP ≥140 mm Hg or diastolic BP ≥90 mm Hg.
 - Current tobacco smoking.**
 - Diabetes mellitus** with no organ damage* and short disease duration (type 1 <20 years; type 2 <10 years).
 - Hyperlipidemia** (moderate) on treatment, or with total cholesterol above normal range and <310 mg/dl (8 mmol/L), or LDL-cholesterol above normal range and <190 mg/dl (4.9 mmol/L).
 - Obesity** (BMI ≥30 kg/m²).

13



14

Epidemiologie APS (antistoffen)

Positieve APS antistoffen (bij herhaling)¹

- Veneuze tromboembolie: 9.5%
- CVA: 14%

Antistoffen gezonde populatie⁴

- Lupus anticoagulans 1-3.8%
- anti-CL 1-6%
- anti-beta2gp1 3.4%

Odds ratios bij APS ^{2,3}

- Veneuze tromboembolie: ~10
- CVA vrouwen <50 jaar: ~40

Trombose risico

- Lupus anticoagulans > anti-beta2GP1 > anti-CL
- IgG > IgM ⁴

1. Andreoli et al. 2013 Arthritis care & res
2. Urbanus et al 2009 Lancet Neurol.

3. Tektonidou et al 2019 Ann Rheum Dis
4. Devreese et al 2010 Blood

15

Seroconversie

	Follow-up (median)	Participants with seroconversion	Cessation of anticoagulant therapy	Thrombosis after cessation of anticoagulant therapy	Thrombosis using anticoagulant therapy
Ballul et al 2023	4.1 years after seroconversion	21	5 (23.8%)	VTE: 1 (4.8%)	0
Coloma Bazán et al 2013	20 months	11	11 (100%)	0	N/A
Comarmond et al 2017	Median 19 months after cessation of anticoagulation	10	10 (100%)	VTE: 1 (10%)	N/A
Medina et al 2017	60 months after seroconversion	24	0	N/A	VTE: 9 (37.5%) ATE: 1 (4.2%)
Radin et al 2019	3.2 years after cessation of anticoagulation	23	8 (38%)	0	0
Yelnik et al 2018	51 months after cessation of anticoagulation	8	8 (100%)	1 (12.5%)	N/A
Zen et al 2021	44 months (mean) after cessation of anticoagulation	16 (30.8%)	13 (81.3%)	0	ATE: 1 (33.3%)

Recommendations

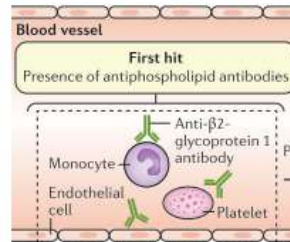
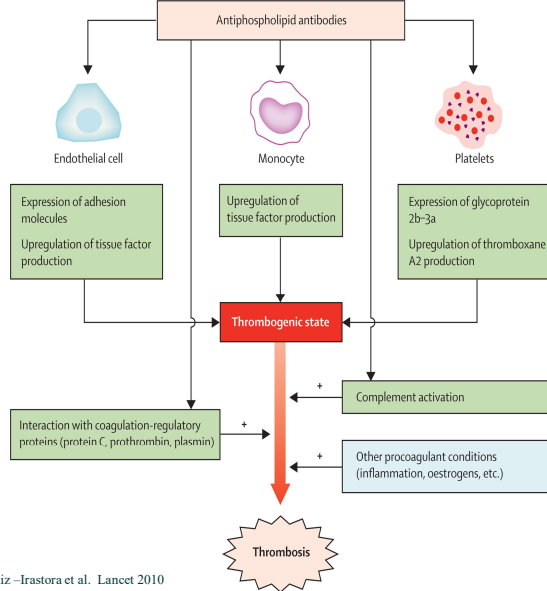
- We suggest not changing the management of patients with APS whose aPL levels fluctuate or become negative over time and who have a previous history of APS-related thrombosis (2C).

Received: 12 May 2024
DOI: 10.1111/bjh.19635

BSH GUIDELINE

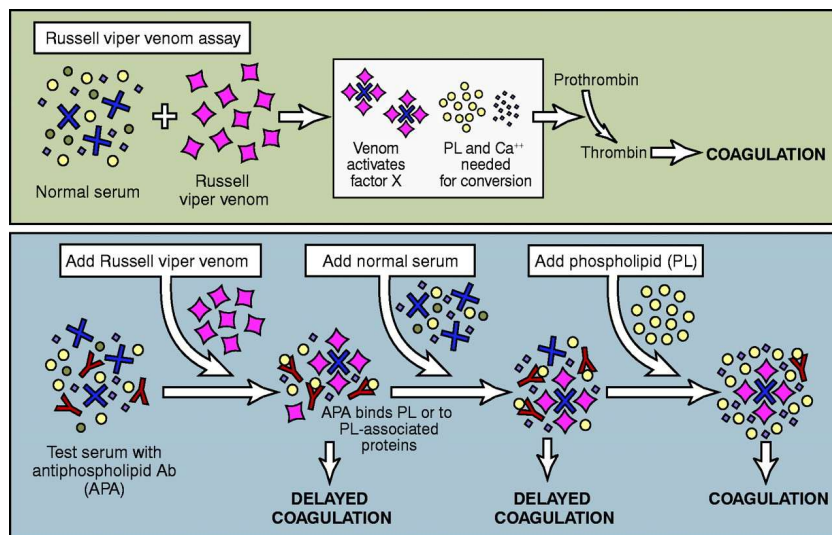
16

PATHOPHYSIOLOGY



17

DIAGNOSIS



- Interferences LAC:
 - Anticoagulants
 - Acute phase (CRP, fVIII)
 - Pregnancy
- Interferences aB2GP1 / aCL
 - Pregnancy
 - Rheumatoid factor
 - Infections: transient antibodies
- Repeat ≥ 12 weeks if positive

Janly et al. 2003 CMAJ

18

Diagnostiek – bij wie?



Altijd bij obstetrische APS manifestaties



< 50 jaar



SLE work-up



Veneuze tromboembolie???

19

20-nov-25

19

Recommendation

- We **recommend** testing for aPL in patients with unprovoked proximal DVT or PE after stopping anticoagulation (for at least 7 d) as the presence of aPL will influence the balance of risks and benefits and support long-term anticoagulant therapy (2B).

NICE
guideline

- 1.9.3 **Consider** testing for antiphospholipid antibodies in people who have had unprovoked DVT or PE if it is planned to stop anticoagulation treatment, but be aware that these tests can be affected by anticoagulants and specialist advice may be needed. [2012, amended 2020]



Ook het testen op antifosfolipiden antistoffen is **niet zinvol** bij een (idiopathische of met tijdelijke risicofactor-geassocieerde) VTE, omdat dit niet de behandelduur zal beïnvloeden.

Patient Selection for LA Testing^{1,2,12,13,82-88}

- LA testing **should be performed**, together with testing for aCL, and a β 2GPI, to assess the risk profile, in patients who are likely to have APS:
 - younger patients (<50 years) with unprovoked venous thromboembolism (VTE)
 - VTE at unusual sites
 - younger patients (<50 years) with ischemic stroke, transient ischemic attack or other evidence of brain ischemia
 - arterial thrombosis in other sites in younger patients (<50 years)
 - microvascular thrombosis
 - recurrent VTE unexplained by subtherapeutic anticoagulation, patient nonadherence, or malignancy

20

10

CASUS QUIZ

21

21

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.		

22

22

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.		
B Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.		
23		

23

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.		
B Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.		
C Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.		
24		

24

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.		
B Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.		
C Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.		
D Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).		
E		

25

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.		
B Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.		
C Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.		
D Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).		
E Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.		

26

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.		
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.		
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).		
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.		

27

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.		
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).		
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.		

28

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.	x	
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).		
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.		

29

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.	x	
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).	x	
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.		

30

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.	x	
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).	x	
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.	LAC: neg a-β2: 500 IU/L a-Cl: 200 IU/L	

31

Hoe zou u deze patiënt behandelen?

40-jarige man met longembolieën, LAC positief, aCL en anti-beta-2GP negatief

Pollvraag

- a) Ascal
- b) Clopidogrel
- c) DOAC
- d) VKA, INR 2.0-3.0
- e) LMWH therapeutische dosering
- f) Anders

32

Behandeling van APS met veneuze events

Eerste keus: vitamine K antagonisten, INR 2-3

DOAC: hoger risico op arteriële trombose (*level of evidence: laag/redelijk*)

- Hoog-risico-antistofprofiel (dubbel/drievoudig positief)
- VG van arteriële trombose

Figuur 2 Arteriële trombose, vergelijking DOAC versus VKA

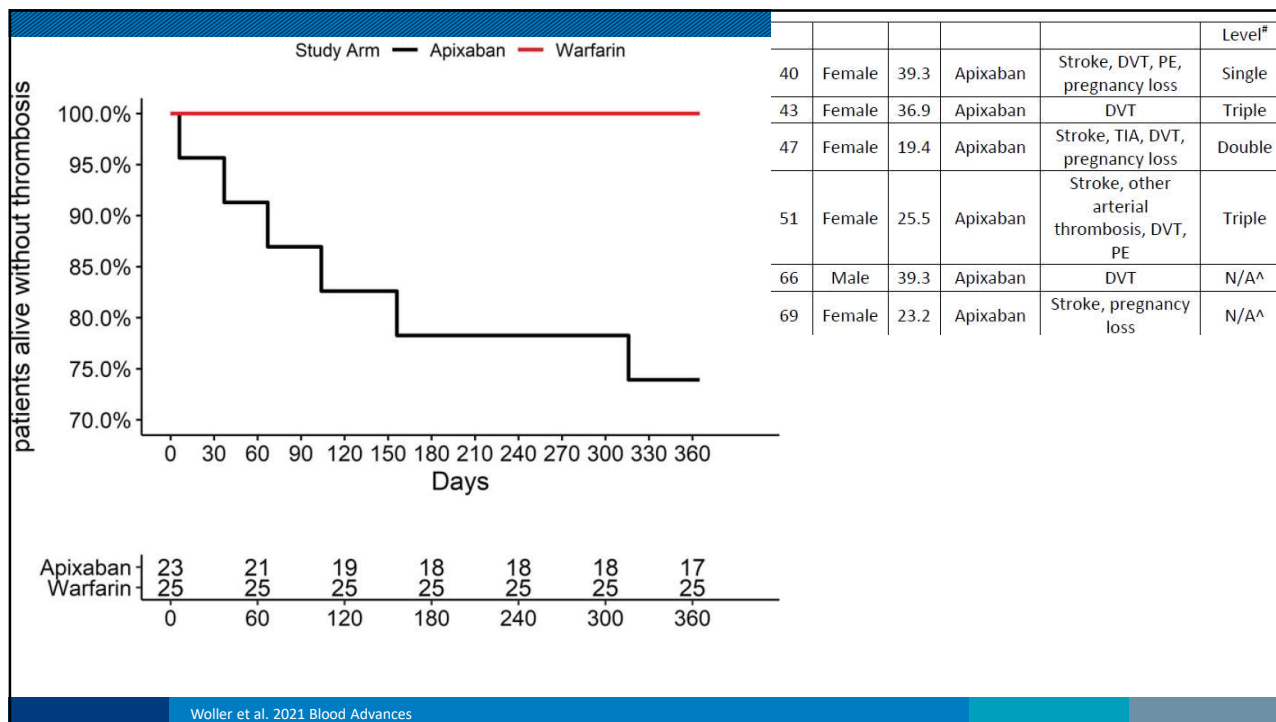


https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/therapie_vte/antifosfolipiden_syndroom_aps_en_antistolling.html

Ordi-Ros et al. Annals of internal medicine, 2019. Nov 19;171(10):685-694.

Pengo et al. Blood, 2018;132(13):1365-1371.

33



34

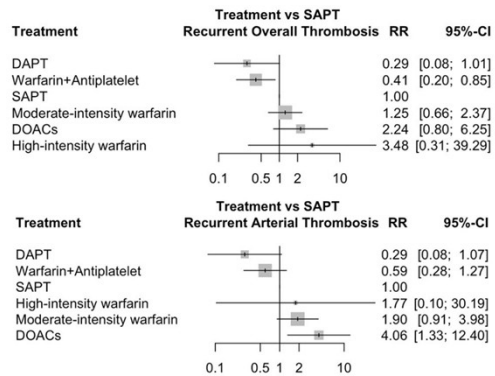
Behandeling van APS met arteriële events

Eerste keus:

Clopidogrel of VKA (*level of evidence: laag*)

Geen meerwaarde voor INR 3.0-4.0

Hoger bleedingsrisico bij combinatie TAR + VKA



Cuadrado et al. Rheumatology 2014;53:275284. T. Attachaipanich et al. Frontiers in Medicine 2023; 10:1196800. Limper et al. Neth J of Med 2019, vol. 77, no 03. Crowther et al. N Engl J Med 2003; 349:1133-1138

35

Table 5. APASS Primary Event by LA and aCL Combinations Within Treatment Group

LA/aCL Status	No.	Proportion With Event at 2 Years*	Unadjusted	
			RR (95% CI)	P Value†
			Warfarin	INR 1.4 – 2.8
LA+/aCL+	64	35.94	1.44 (0.93-2.24)	.11
LA+/aCL–	128	21.26	0.78 (0.51-1.17)	.23
LA–/aCL+	169	26.22	0.99 (0.71-1.39)	.96
LA–/aCL–	520	26.19	Reference	
LA × aCL interaction				.06
			Aspirin	325 mg/day
LA+/aCL+	56	26.79	1.26 (0.74-2.16)	.40
LA+/aCL–	110	18.43		
LA–/aCL+	193	22.96		
LA–/aCL–	530	21.76		
LA × aCL interaction				

Group	RR (95% CI)
Warfarin LA+/aCL+	1.44 (0.93-2.24)
Warfarin LA+/aCL–	0.78 (0.51-1.17)
Warfarin LA–/aCL+	0.99 (0.71-1.39)
Warfarin LA–/aCL–	1.00 (Reference)
Aspirin LA+/aCL+	1.26 (0.74-2.16)
Aspirin LA+/aCL–	0.78 (0.51-1.17)
Aspirin LA–/aCL+	0.99 (0.71-1.39)
Aspirin LA–/aCL–	1.00 (Reference)

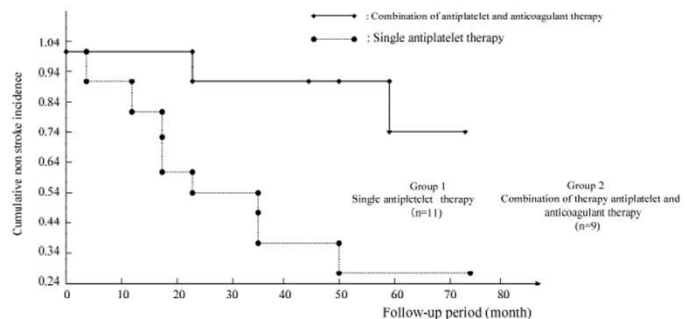


Figure 1. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome.

Levine et al 2004 JAMA

Okuma et al. 2010. Int. J. Med. Sci.

36

Behandeling van obstetrisch APS

Preconceptioneel: start ascal

- Tot AD 36 weken
- Ook preventie pre-eclampsie

Profylactisch LMWH

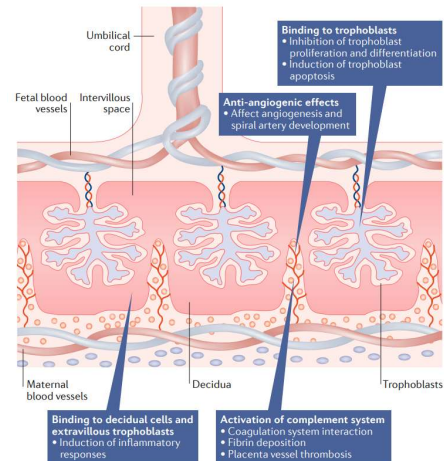
- Positieve zwangerschapstest tot 6 weken postpartum

Trombotisch APS in zwangerschap

- Therapeutisch LMWH + ascal

Evt. plaquenil toevoegen

- Experimenteel: lage dosis prednison, IVIG



Meroni et al. Nature reviews Rheumatology, 2018, 14, 433–440;
NVOG richtlijn – Antifosfolipidensyndroom en zwangerschap, 2007;
Mekinian et al. Autoimmun Rev 2015; 14:498–502.

37

Casus	APS ?	Consequentie ?
A Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	
B Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	
C Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.	x	
D Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).	x	
E Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.	LAC: neg a-β2: 500 IU/L a-Cl: 200 IU/L	

38

	Casus	APS ?	Consequentie ?
A	Man 30 jaar, 2013 idiopathische DVT, 2014 longembolie na fractuur, 2017 idiopathische longembolie maar therapieontrouw, voorheen trombopenie 120, nu normaal.	x	VKA versus DOAC
B	Vrouw 58 jaar, blanco VG, linker ventrikel trombus met uitgebreide embolisatie (2 keer CVA, a, poplitea, a. lienalis). Geen (ischemische) cardiomyopathie. Vroeger gerookt, verder geen CV risicofactoren. Wel meerdere miskramen en IUVD in verleden.	LAC: neg a-β2: neg a-Cl: 15 IU/L	Levenslang VKA i.p.v. maanden
C	Man 31 jaar, in 1 jaar 4 keer tromboflebitis verschillende locaties in de onderbenen telkens na staken behandeling; 1 keer na lange reis, verder geen risicofactoren, geen varices, geen maligniteit bij uitgebreid a.o., geen andere autoimmuun fenomenen.	x	Levenslang? VKA versus DOAC
D	Vrouw 25 jaar, longembolie begin tweede trimester, na ook milde COVID; wel 3 keer vroege miskraam en 1 IUVD (15 weken).	x	Levenslang? Ascal + prof LMWH in zwangerschap
E	Vrouw 76 jaar, collaps in slurf op Schiphol: segmentele longembolie en NSTEMI obv (mogelijk trombotische) occlusie klein MO. Vroeger gerookt, BMI 34, onbehandeld LDL 4.3.	LAC: neg a-β2: 500 IU/L a-Cl: 200 IU/L	VKA ipv DAPT

39

Veneuze trombo-embolie – Behandelduur?

eerste VTE	advies voor behandelduur*	
	APS ^{5,7,17,18}	geen APS ⁹
met tijdelijke uitlokkende factor	3 maanden	3 maanden
	bij hoog recidiefrisco: onbepaalde duur	
idiopathisch	onbepaalde duur	onbepaalde duur
		bij hoog bloedingsrisico: 3 maanden

APS = antifosfolipidensyndroom; VTE = veneuze trombo-embolie.

* Adviezen voor onbepaalde behandelduur na een uitgelokte VTE variëren van 'kan overwogen worden' tot 'geïndiceerd bij iedere patiënt'.

† Het recidiefrisco wordt bepaald door zowel het antistoffenprofiel als de klassieke risicofactoren voor VTE; er is geen consensus over een concretere omschrijving van 'hoog recidiefrisco'.

‡ Deze uitzondering geldt waarschijnlijk in mindere mate ook voor patiënten met APS, maar wordt niet expliciet genoemd in APS-richtlijnen of andere klinische adviesdocumenten.

40

- VKA ipv DOAC
 - Aannames:
 - 4% van twee- of drievoudig positieve APS
 - Jaarlijkse ARR VKA tov DOAC: 2.9 procentpunt
 - NNS = 862 om één arteriële trombose / jaar te voorkomen
- Behandelduur
 - Aannames
 - Jaarlijkse ARR antistolling bij APS na VTE: 5 procentpunten
 - 10% VTE patiënten heeft APS
 - NNS = 200 om 1 recidief VTE / jaar te voorkomen
 - Cave:
 - 1 extra majeure bloeding voor 4 voorkomen VTE's
 - Kosten APS panel €55-180 (soms keer 2)

doe APS-diagnostiek bij:

- patiënten met zowel veneuze als arteriële trombose
- patiënten met VTE tijdens adequate antistollingsbehandeling
- patiënten met VTE op ongebruikelijk locaties
- patiënten met VTE en tekenen van een auto-immuunaandoening
- patiënten met VTE en een obstetrische voorgeschiedenis die bij APS past

overweeg APS-diagnostiek bij:

- patiënten jonger dan 50 jaar met idiopathische VTE
- patiënten jonger dan 50 jaar met VTE en een risicofactor die het risico op VTE slechts licht verhoogt
- patiënten met VTE en trombocytopenie

algemene opmerkingen

- idealiter wordt vooraf bepaald of de diagnose 'APS' consequenties zal hebben voor het beleid, bijvoorbeeld de behandelduur
- als besloten wordt tot diagnostiek, test dan op lupusanticoagulans, anti- β_2 glycoproteïne 1-IgG en -IgM en anti-cardiolipine-IgG en -IgM
- herhaal de diagnostiek na minimaal 12 weken als de eerste uitslag positief is

APS = antifosfolipidensyndroom; VTE = veneuze trombo-embolie.

* Dit advies betreft 'expert opinion' op basis van de afwegingen zoals besproken in het artikel en advies van de International Society on Thrombosis and Haemostasis.²²

[illegible]

43

A large, empty white rectangular area, likely a placeholder for content or a diagram.

CASE – female, born 1986

- Sjogren Larsson syndrome (autosomal recessive deficiency of the enzyme fatty aldehyde dehydrogenase: dermatological and neurological symptoms, cognitive impairments)
- 2007 - Cerebral venous sinus thrombosis
 - After starting oral anticonception
 - Anti-cardiolipin IgG and Lupus anticoagulant positive
 - Vitamin K antagonist for 3 months
 - Contraindication for systemic estrogens

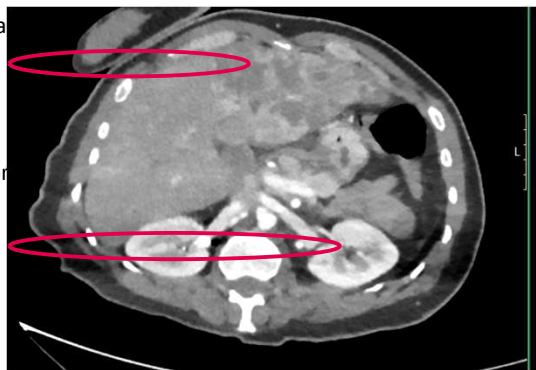
45

20-nov-25

45

CASE - 2025

- March 26th – abdominal pain.
 - CT reported as liver abscesses
 - Antibiotics and admission
- March 29th
 - Blood cultures stay negative
 - Haemodynamic collapse requiring vasopressor
 - Hypoglycemia; Thrombocytopenia (124)
 - Prolonged aPTT and PT
- March 30th
 - Thrombosis after traumatic arterial line placement – heparin started
 - Hydrocortisone for refractory sepsis
- May
 -
 -
- April
 -
 -
 -
 -
 -
 -
 - Heparin and methylprednisolone
- August
 - Complete recovery



46

Insert > Header & footer

20-nov-25

46

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS

Item	What we know
------	--------------

Rodriguez-Pintó et al. 2024 Rheumatology

47

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS

Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)

Rodriguez-Pintó et al. 2024 Rheumatology

48

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS	
Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm

49

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS	
Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)

50

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS	
Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)
Clinical features	The pattern of clinical manifestations

Table 1. Clinical manifestations in patients with CAPS from the CAPS Registry	
Manifestation	%
Kidney (N = 518)	73
Renal failure	77
Proteinuria	29
Arterial hypertension	24
Haematuria	16
Lung (N = 517)	60
ARDS	36
Pulmonary embolism	26
Alveolar haemorrhage	12
Pulmonary oedema	8
Brain (N = 515)	56
Stroke	40
Encephalopathy	39
Seizures	15
Headache	8
Heart (N = 515)	50
Heart failure	44
Myocardial infarction	30
Valvulopathy	28
Libman-Sacks endocarditis	13
Skin (N = 517)	47
Livedo reticularis	43
Cutaneous necrosis	26
Cutaneous ulcers	24
Purpura	14
Liver (N = 515)	39
Elevated liver enzymes	63
Hepatomegaly	10
Liver failure	9
Jaundice	7
Peripheral vessel (N = 515)	37
Peripheral venous thrombosis	69
Peripheral arterial thrombosis	46
Gastrointestinal involvement	24
Gastrointestinal bleeding	18
Ileus	4
Spleen (N = 513)	18
Adrenal glands (N = 510)	10

Rodriguez-Pinto et al. 2024 Rheumatology

51

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS	
Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)
Clinical features	The pattern of clinical manifestations
Laboratory features	Triple aPL positivity is not a reliable predictive marker to identify APS patients at risk to develop CAPS Microangiopathy features may identify early patients with CAPS

Table 1. Clinical manifestations in patients with CAPS from the CAPS Registry	
Manifestation	%
Kidney (N = 518)	73
Renal failure	77
Proteinuria	29
Arterial hypertension	24
Haematuria	16
Lung (N = 517)	60
ARDS	36
Pulmonary embolism	26
Alveolar haemorrhage	12
Pulmonary oedema	8
Brain (N = 515)	56
Stroke	40
Encephalopathy	39
Seizures	15
Headache	8
Heart (N = 515)	50
Heart failure	44
Myocardial infarction	30
Valvulopathy	28
Libman-Sacks endocarditis	13
Skin (N = 517)	47
Livedo reticularis	43
Cutaneous necrosis	26
Cutaneous ulcers	24
Purpura	14
Liver (N = 515)	39
Elevated liver enzymes	63
Hepatomegaly	10
Liver failure	9
Jaundice	7
Peripheral vessel (N = 515)	37
Peripheral venous thrombosis	69
Peripheral arterial thrombosis	46
Gastrointestinal involvement	24
Gastrointestinal bleeding	18
Ileus	4
Spleen (N = 513)	18
Adrenal glands (N = 510)	10

Rodriguez-Pinto et al. 2024 Rheumatology

52

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS		Table 1 The preliminary criteria for classification of the catastrophic antiphospholipid syndrome	
Item	What we know	Criteria	
Epidemiology		Evidence of involvement of three or more organs, systems and/or tissues*	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)	Development of manifestations simultaneously or in less than a week	
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)	Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue†	
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm	Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)‡	
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)	Definite catastrophic APS All four criteria	
Clinical features	The pattern of clinical manifestations	Probable catastrophic APS All four criteria, except for only two organs, systems and/or tissues involved	
Laboratory features	Triple aPL positivity is not a reliable predictive marker to identify APS patients at risk to develop CAPS Microangiopathy features may identify early patients with CAPS	All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation at least 6 weeks apart because of the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS 1, 2 and 4	
Classification	Classification criteria for CAPS	1, 3 and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation	

Legault et al. 2018 J Thromb Haem

Rodriguez-Pinto et al. 2024 Rheumatology

53

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS		Table 1 The preliminary criteria for classification of the catastrophic antiphospholipid syndrome	
Item	What we know	Criteria	
Epidemiology		Evidence of involvement of three or more organs, systems and/or tissues*	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)	Development of manifestations simultaneously or in less than a week	
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)	Confirmation by histopathology of small vessel occlusion in at least one organ or tissue†	
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm	Laboratory confirmation of the presence of antiphospholipid antibodies (lupus anticoagulant and/or anticardiolipin antibodies)‡	
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)	Definite catastrophic APS All four criteria	
Clinical features	The pattern of clinical manifestations	Probable catastrophic APS All four criteria, except for only two organs, systems and/or tissues involved	
Laboratory features	Triple aPL positivity is not a reliable predictive marker to identify APS patients at risk to develop CAPS Microangiopathy features may identify early patients with CAPS	All four criteria, except for the absence of laboratory confirmation at least 6 weeks apart because of the early death of a patient never tested for aPL before the catastrophic APS 1, 2 and 4	
Classification	Classification criteria for CAPS	1, 3 and 4 and the development of a third event in more than a week but less than a month, despite anticoagulation	
Differential diagnosis	Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP syndrome, severe infections, malignancies, HIT and scleroderma renal crisis) Disseminated intravascular coagulation (infections, severe trauma, malignancies, and obstetric complications)		

Legault et al. 2018 J Thromb Haem

Rodriguez-Pinto et al. 2024 Rheumatology

54

Table 2. Summary of the current knowledge on CAPS

Item	What we know
Epidemiology	
Prevalence	1% of APS (Europhospholipid Project)
Incidence	90 cases per 100 000 patients with APS per year (Europhospholipid Project)
Pathophysiology	Genetic background two-hit hypothesis complement dysregulation Cytokine overexpression leading to the so-called cytokine storm
Precipitating factors	Present in 50% of CAPS patients (infection, surgery, trauma, pregnancy, malignancy, drugs, anticoagulation withdrawal)
Clinical features	The pattern of clinical manifestations
Laboratory features	Triple aPL positivity is not a reliable predictive marker to identify APS patients at risk to develop CAPS Microangiopathy features may identify early patients with CAPS
Classification	Classification criteria for CAPS
Differential diagnosis	Thrombotic microangiopathies (TTP, HUS, HELLP syndrome, severe infections, malignancies, HIT and scleroderma renal crisis) Disseminated intravascular coagulation (infections, severe trauma, malignancies, and obstetric complications)
Treatment	First-line treatment (anticoagulation, glucocorticoids and plasma exchange and/or IVIG) Add cyclophosphamide in the setting of associated SLE Rituximab or eculizumab if refractory CAPS

Rodriguez-Pinto et al. 2024 Rheumatology

55

Trombose bij een ANCA vasculitis: neutrofielen essentieel

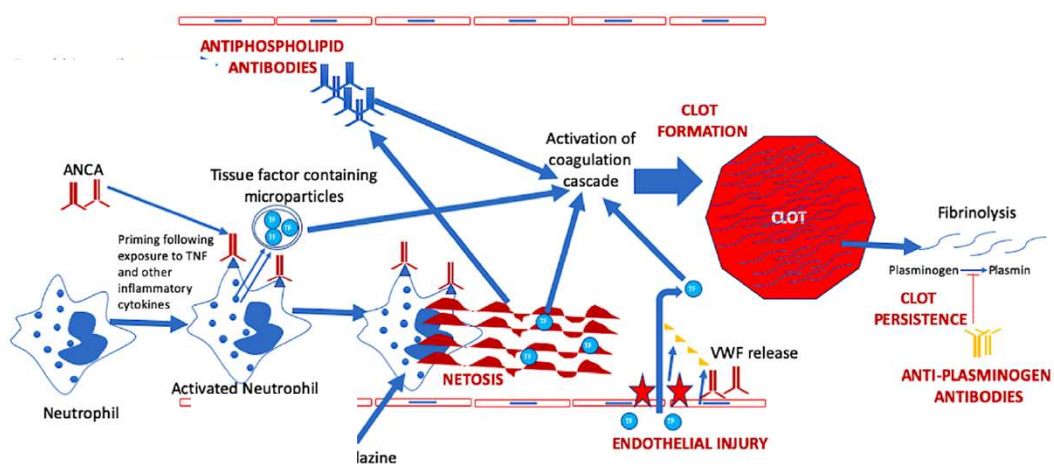


Fig. 2 Mechanisms driving thrombosis in ANCA-associated vasculitis. ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; TF, tissue factor; VWF, von Willebrand factor

Misra et al. Clinical Rheumatology 2021 Dec;40(12):4807-4815

56

Trombose bij een ANCA vasculitis: behandeling

Prevalentie VTE: 12.4% in 5 jaar

- WGET trial (etanercept bij een GPA vasculitis)
- Meta-analyse 21 studies (n=4422)
- RF: MPO-ANCA, hogere activiteit bij diagnose (BVAS), nierbetrokkenheid

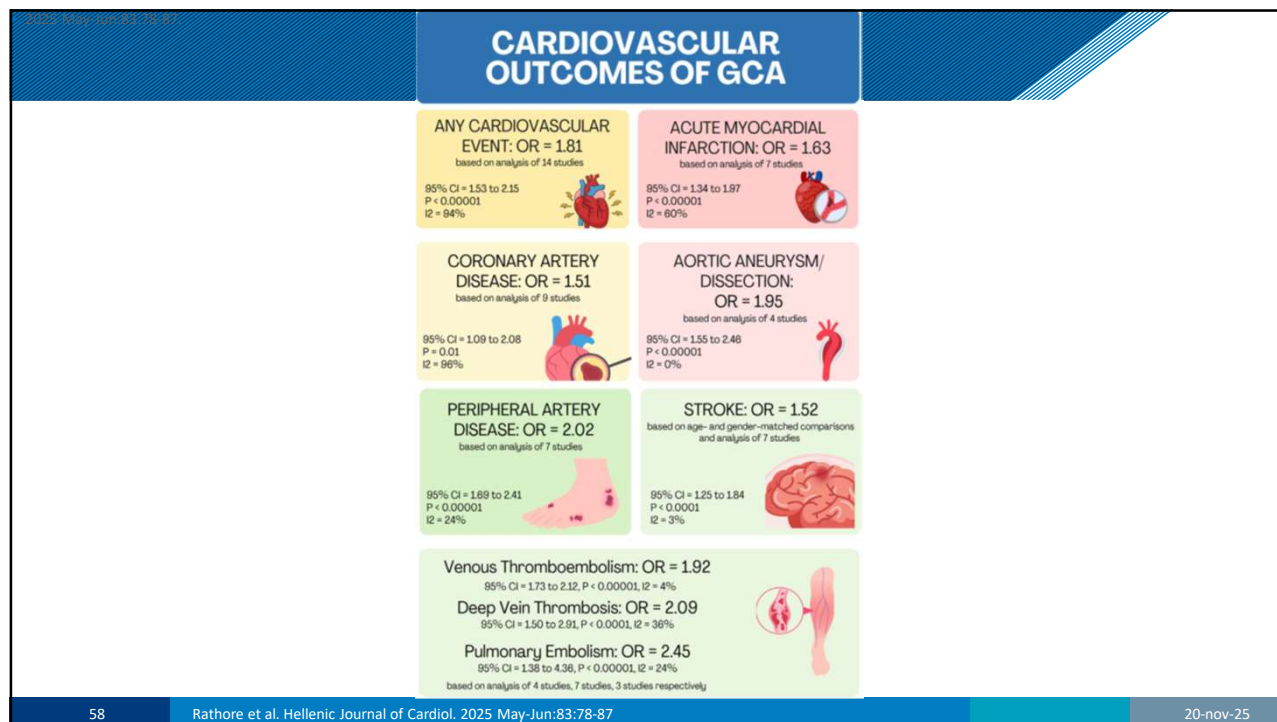
Prevalentie arteriële trombose: 5-9% in 5 jaar

Antistollingskeuze – niet evidence-based

- VTE: DOAC
- APS: Vitamine K antagonist
- Arterieel vaatlijden: slechts enkele casus
 - Hersen- en miltinfarct (2): vitamine K antagonist
 - Intracardiaal trombus (2): vitamine K antagonist
- CAVE alveolaire bloeding

Morgan MD et al. Arthritis Rheum. 2009;60:3493–500; Faurschou M et al. Arthritis Rheum. 2009;60:1187–92; Hansrivijit P et al. Clin Rheumatol. 2021 Jul;40(7):2843-2853.

57



58

En daarna... U-Prevent voor de gezonde levensjaren



59

Uprevent.nl/calculators, accessed on 31-10-2025

20-nov-25

59

Take home messages - APS

- Serology (LAC / anti-B2GP1 / anti-Cardiolipin) + Clinical (any thrombosis / certain obstetric complications)
- APS antibodies have several targets and thrombotic mechanisms
- Serology has interferences and needs repeating
- Treatment:
 - Venous events: VKA
 - Arterial events: VKA/(clopidogrel)
 - Obstetric: ascal + profylactic LMWH
- CAPS: SIRS + multi-organ thrombosis = emergency
- ANCA vasculitis and GCA: higher risk of thrombosis

60