

Diplomarbeit

**Maternales und fetales Outcome schwangerer Frauen
mit Antiphospholipid-Syndrom – eine retrospektive
Analyse**

eingereicht von

Christina Sabine Panzitt

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

an der

Klinischen Abteilung für Gynäkologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.ⁱⁿ med. univ. Mayer-Pickel Karoline

Graz, am 29.06.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29.06.2023

Christina Panzitt eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Univ. FÄ Priv.-Doz. Drⁱⁿ Karoline Mayer-Pickel für die Expertise, Unterstützung und Geduld bei der Umsetzung dieser Diplomarbeit danken. Durch diese Arbeit ist mein Interesse an der Gynäkologie nur noch mehr gewachsen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner gesamten Familie bedanken, welche mich laufend während des gesamten Studiums unterstütz hat, aber auch bei meinem Bruder, der mir mit seinem Computerwissen stets weitergeholfen hat.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meinem Freund, sowie allen meinen Studienfreunden bedanken, welche die letzten 6 Jahre zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	III
Abkürzungen und deren Erklärungen	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung	X
Abstract.....	XII
1. Einleitung	1
1.1 Definition des Antiphospholipid-Syndroms.....	1
1.2 Formen des Antiphospholipid-Syndroms	1
1.2.1 Thrombotisches Antiphospholipid-Syndrom.....	2
1.2.2 Geburtshilfliches Antiphospholipid-Syndrom	3
1.2.3 Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom	5
1.2.4 „Non-Criteria“ Antiphospholipid-Syndrom	5
1.2.5 Seronegatives Antiphospholipid-Syndrom.....	6
1.3 Epidemiologie	7
1.3.1 Thrombose	8
1.3.2 Geburtshilfliches Antiphospholipid-Syndrom	9
1.3.3 Antiphospholipid-Syndrom bei Autoimmunerkrankungen	9
1.4.1 anti- β 2-Glykoprotein-I	11
1.4.2 Lupus Antikoagulans.....	12
1.4.3 Anticardiolipin-Antikörper	12
1.5 Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms	13
1.5.1 Labordiagnostik.....	15
1.5.2 Klinische Kriterien	20
1.6 Pathophysiologie der Komplikationen des APS	21
1.6.2 Thromboseinduzierende Mechanismen	22
1.6.3 Schwangerschaftskomplikationen	26
1.7 Therapie.....	30
1.7.1 Antithrombotische Therapie	30
1.7.2 Therapiemanagement bei Schwangerschaften.....	31
1.7.3 Neue Therapieansätze.....	33
2. Material und Methoden	35

2.1 Studienpopulation	35
2.2 Erhobene Daten	36
2.3 Literaturrecherche	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Verteilung der Formen des Antiphospholipid-Syndroms nach Häufigkeit	37
3.2 Verteilung der Antikörperprofile nach Häufigkeit	37
3.3 Verteilung thrombotischer Ereignisse nach Häufigkeit	38
3.4 Verteilung geburtshilflicher Ereignisse nach Häufigkeit	39
3.5 Verteilung der Komplikationen bei LA positiven Patientinnen nach Häufigkeit	40
3.6 Verteilung der Komplikationen bei „triple“ positiven Patientinnen nach Häufigkeit ..	41
3.7 Verteilung der geburtshilflichen Komplikationen bei „Notching“ der Arteria uterina nach Häufigkeit	42
3.8 Verteilung der thrombotischen Komplikationen bei gleichzeitig SLE- und APS-positiven Patientinnen nach Häufigkeit	44
4. Diskussion	45
Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen und deren Erklärungen

- aCL – Anticardiolipin Antikörper
- aPL – Antiphospholipid-Antikörper
- aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- APC-Resistenz – aktivierte Protein-C-Resistenz
- APoE – Apolipoprotein E
- APS – Antiphospholipid-Syndrom
- a β 2GPI – Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper
- CAPS – Catastrophic Antiphospholipidsyndrome
- CCP – Complement Control Protein
- DOAKs – Direkte orale Antikoagulantien
- dRVVT – diluted Russel Viper Venom Test
- EULAR - European League against Rheumatism
- GPL – Immunglobulin G Phospholipid Einheiten
- hCG – Humanes Choriongonadotropin
- HCQ - Hydroxychloroquin
- HDL – High Density Lipoprotein
- IgA – Immunglobulin A
- IgG – Immunglobulin G
- IgM – Immunglobulin M
- IL – Interleukin
- INR – International Normalized Ratio
- IUGR – Intrauterine Growth Restriction
- LA – Lupus Antikoagulans
- LDL – Low Density Lipoprotein
- LRP – Low Density Lipoprotein Receptor Related Protein
- MPL – IgM Phospholipid Einheiten
- NMH – Niedermolekulares Heparin
- OAPS – Obstetric Antiphospholipidsyndrome
- PAE – Pulmonalarterienembolie
- PAPS – Primäres Antiphospholipid-Syndrom

PS - Phosphatidylserin

SAPS – Sekundäres Antiphospholipid-Syndrom

SLE – Systemischer Lupus Erythematoses

SN-APS – Seronegatives Antiphospholipid-Syndrom

SSW - Schwangerschaftswoche

SVEGFR – Soluble Vascular Endothelial Growth Factor

TLR – Toll-Like Rezeptor

TNF α – Tumornekrosefaktor-alpha

TVT – Tiefe Venenthrombose

UFH – Unfraktioniertes Heparin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Formen des APS	37
Abbildung 2 Verteilung der Antikörperprofile	38
Abbildung 3: Verteilung der thrombotischen Ereignisse nach Häufigkeit.....	39
Abbildung 4 Verteilung der geburtshilflichen Ereignisse nach Häufigkeit.....	40
Abbildung 5 Verteilung der Komplikationen bei LA-positiven Patientinnen nach Häufigkeit.....	41
Abbildung 6 Verteilung der Komplikationen bei "triple" positiven Patientinnen nach Häufigkeit..	42
Abbildung 7 Komplikationen bei Patientinnen mit "Notching" in der Dopplersonographie der Arteria uterina zwischen der 20 und 26. SSW.....	43
Abbildung 8 Häufigkeit thrombotischer Komplikationen bei SLE- und APS-positiven Patientinnen	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz der aPL in Bezug auf die Komplikationen des APS.....	7
Tabelle 2: Zusammenfassung der Sydney Kriterien zur Diagnostik des APS.....	14
Tabelle 3: Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik des APS.....	16
Tabelle 4: Atypische Manifestationen des APS	21

Zusammenfassung

Einleitung: Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) zählt zu den systemischen Autoimmunerkrankungen und wird durch das Auftreten von Thrombosen und/oder geburtshilflichen Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft charakterisiert. Zu den typischen Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) zählen das Lupus Antikoagulans, der Anticardiolipin-Antikörper und das Anti- β 2-Glykoprotein-I. Da die aPL auch bei asymptomatischen Patient*innen vorkommen können, muss für eine Diagnose immer eine Kombination aus mindestens einem der aPL und einem klinischen Symptom aus den Sydney Kriterien nachgewiesen werden können. Aufgrund der hohen Rate an Aborten, intrauterinen Fruchttoden, Frühgeburten, Plazentainsuffizienz und Präeklampsie, werden Schwangerschaften mit APS als Risikoschwangerschaften eingestuft und sollten auch als solche betreut werden.

Methoden: Ziel dieser Diplomarbeit ist es, eine retrospektive Analyse des maternalen sowie fetalen Outcomes von APS-positiven Schwangerschaften zwischen 2003 und 2020 an der klinischen Abteilung für Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz durchzuführen. Dabei soll ein Augenmerk auf die Häufigkeiten der jeweiligen aufgetretenen Komplikationen, die Verteilung der aPL-Profile und den Verlauf der Schwangerschaften gelegt werden. Daher wurden nach einer Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank Pubmed die Daten von 48 Frauen, welche die Sydney Kriterien an der geburtshilflichen Abteilung des Universitätsklinikums Graz erfüllten, erhoben.

Ergebnisse: In der retrospektiven Analyse zeigte sich, dass 48% der Patientinnen positiv für einen Antikörper getestet wurden und weitere 27% dreifach bzw. 25% der Frauen zweifach positiv waren. 27% aller Patientinnen erlitten bereits mindestens eine tiefe Venenthrombose und 14,5% eine Pulmonalarterienembolie. Das häufigste beobachtete geburtshilfliche Ereignis waren habituelle Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche, welche bei insgesamt 39,5% der Frauen auftraten. 73,7% der habituellen Aborte traten bei Frauen mit einem „Hochrisikoprofil“ auf und waren entweder nur Lupus Antikoagulans oder dreifach positiv. Es konnte auch gezeigt werden, dass das zusätzliche Vorliegen eines Systemischen Lupus Erythematoses ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thrombotischer Komplikationen darstellt. Des Weiteren wurde beobachtet, dass das Auftreten eines „Notching“ der Arteria uterina in der Dopplersonographie zwischen der 20. und 26. SSW ein erhöhtes Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen,

Wachstumsretardierungen und Frühgeburten darstellt. Unter den 23 betroffenen Frauen kam es bei 56% der Schwangerschaften zu einer IUGR, bei 39% zu einer Frühgeburt und bei 21,7% zu einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung. Nur 26% der Frauen hatten ein unauffälliges geburtshilfliches Outcome.

Abstract

Introduction: The Antiphospholipid syndrome is a systemic autoimmune disease and is characterized by the occurrence of thrombosis and/or obstetric complications of early and late pregnancy. Typical antiphospholipid antibodies (aPL) include the lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, and anti- β 2-glycoprotein-I. Since aPL can also occur in asymptomatic patients, a combination of at least one of the aPL and a clinical symptom from the Sydney criteria must be detectable for a diagnosis. Because of the high rate of miscarriages, intrauterine amniotic deaths, preterm deliveries, placental insufficiencies, and preeclampsia, pregnancies with aPL are considered as high-risk pregnancies.

Methods: The aim of this thesis was to perform a retrospective analysis of maternal and fetal outcome of APS-positive pregnancies between 2003 and 2020 at the clinical department of obstetrics of the University Hospital Graz. In doing so, attention should be paid to the frequencies of the respective complications that occurred, the distribution of the aPL profiles and the outcome of the pregnancies. Therefore, after a literature search in the medical database Pubmed, the data of 48 women, who fulfilled the Sapporo criteria, were collected.

Results: Retrospective analysis showed that 48% of patients were positive for a single antibody, while 27% were tested triple positive, and 25% double positive. 27% of all patients already suffered at least one deep vein thrombosis and 14.5% a pulmonary artery embolism. The most common obstetric event observed were habitual abortions before the 10th week of gestation, which occurred in a total of 39.5% of women. 73.7% of the habitual abortions were suffered by women with a "high-risk profile", which were either lupus anticoagulant only or "triple" positive. It was also shown that the additional presence of Systemic Lupus Erythematosus increased the risk for the occurrence of thrombotic complications. Furthermore, it was observed that the presence of "notching" of the uterine artery on Doppler sonography between the 20th and 26th SSW represented an increased risk for hypertensive pregnancy disorders, growth retardation, and preterm birth. Among the 23 affected women, IUGR occurred in 56% of pregnancies, preterm delivery in 39%, and hypertensive pregnancy disease in 21.7%. Only 26% of the women had uneventful pregnancies.

1. Einleitung

1.1 Definition des Antiphospholipid-Syndroms

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) zählt zu den systemischen Autoimmunerkrankungen und wurde erstmals im Jahr 1983 von Graham Hughes beschrieben. (1) Das Syndrom ist durch eine Vielzahl klinischer Manifestationen gekennzeichnet, die potenziell jedes Organsystem des menschlichen Körpers betreffen können und durch Antiphospholipid-Antikörper hervorgerufen werden. (2) Die häufigsten Symptome des APS sind venöse und/oder arterielle Thromboembolien. Im geburtshilflichen Bereich kann es zu Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft kommen. (3)

Bis zum heutigen Wissensstand wurden drei spezifische Antiphospholipid-Antikörper (aPL) in die Klassifikationskriterien aufgenommen: der Anticardiolipin-Antikörper (aCL), der anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörper (a β 2GPI) und das Lupus-Antikoagulans (LA). Diese Antikörper bilden eine heterogene Gruppe, die gegen Phospholipid-Protein Komplexe gerichtet ist. (4)

Allerdings können aPL auch bei asymptomatischen Personen auftreten, sodass der Nachweis von Antikörpern allein nicht ausreichend für die Diagnose des APS ist. Stattdessen muss immer eine Kombination aus mindestens einem der Laborparameter und einem klinischen Symptom aus den Sydney Kriterien vorliegen (siehe Tabelle 2). (2)

1.2 Formen des Antiphospholipid-Syndroms

Das Antiphospholipid-Syndrom kann grundsätzlich in eine primäre und sekundäre Form, sowie anhand der auftretenden Klinik unterteilt werden. Während das primäre APS (PAPS) ohne eine vorliegende Grunderkrankung auftritt, ist das sekundäre APS (SAPS) mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. (5) Es tritt am häufigsten im Rahmen eines Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) auf, kann aber auch bei Erkrankungen wie z.B. Rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose oder Dermatomyositis vorkommen. (6)

Allerdings wird von dieser Unterteilung laut Schreiber et al. und dem Komitee des 11. internationalen Kongresses für Antiphospholipid-Antikörper abgesehen, da in Follow-up

Untersuchungen bei den meisten APS-Patient*innen irgendwann auch eine erworbene Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde. Außerdem ist bislang unklar, ob APS und SLE zwei Erkrankungen sind, die zufällig zusammen bei einem Individuum auftreten, ob der zugrunde liegende SLE eine Voraussetzung für die Entwicklung von APS bietet, oder ob APS und SLE zwei Elemente desselben Prozesses darstellen. (7-9)

Die Zusammenhänge müssen noch genauer erforscht werden, weshalb empfohlen wird, anstatt in primäre und sekundäre Formen zu unterteilen, lediglich die Koexistenz von SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen zu dokumentieren. (10)

In den nächsten Unterkapiteln wird auf die verschiedenen Formen des Antiphospholipid-Syndroms eingegangen, welche laut aktuellen Richtlinien beschrieben werden können. Die genaue Pathophysiologie der einzelnen Komplikationen der APS-Formen wird in späteren Kapiteln genauer analysiert.

1.2.1 Thrombotisches Antiphospholipid-Syndrom

Beim Antiphospholipid-Syndrom kann es zu thrombotischen Ereignissen in jedem Blutgefäß kommen. Die häufigste Komplikation ist die tiefe Venenthrombose (TVT), die vor allem in den unteren Extremitäten auftritt. (11) Bis zu 20% aller TVT-Fälle werden mit aPL assoziiert. (12) Gemeinsam mit dem durch Ischämie bedingten Insult, macht die TVT 90% aller nicht geburtshilflichen Komplikationen des APS aus. (11)

Obwohl arterielle Gefäße seltener betroffen sind, sind arterielle Thrombosen in der Regel schwerwiegender und lebensbedrohlicher als venöse. (13)

Da arterielle und venöse Thromboembolien mit unterschiedlichen Risikofaktoren verbunden sind, wird einerseits angenommen, dass die Wirkung der Antiphospholipid-Antikörper auf die Homöostase der einzelnen Blutgefäße unterschiedlich ist. Andererseits wird alternativ die Theorie verfolgt, dass die Autoantikörper verschiedene Stoffwechselwege beeinflussen, welche wiederum andere Auswirkungen auf arterielle, venöse und mikrovaskuläre Thrombosen haben. Einige dieser prothrombotischen Mechanismen werden aktuell beforscht, jedoch konnte bisher keiner wissenschaftlich bewiesen werden. (14, 15)

1.2.2 Geburtshilfliches Antiphospholipid-Syndrom

Das „obstetric“ APS (OAPS), was zu Deutsch als geburtshilfliches APS bezeichnet wird, inkludiert unterschiedliche Komplikationen, welche in der Früh- und Spätschwangerschaft auftreten können.

Habituelles Abortgeschehen

Unter habituellen Aborten versteht man das Vorkommen von drei oder mehreren aufeinanderfolgende Fehlgeburten ohne erklärbaren Grund vor der 10.

Schwangerschaftswoche (SSW). APS gilt dabei als der häufigste von vielen erwerb- und behandelbaren Risikofaktoren. (16, 17) In einer Kohortenstudie von Rai et al. konnte gezeigt werden, dass bei Frauen mit habituellen Aborten etwa 26% der Aborte mit Antiphospholipid-Antikörpern assoziiert werden konnten. (18) Beim APS kommt es meist vor der 10. SSW zum Abortgeschehen, während andere Abortursachen als das APS eher in der präembryonalen (1. bis 3. Gestationswoche) oder im embryonalen Stadium vorkommen. (19, 20)

Spätaborte oder Fehlgeburten

Spätaborte nach der 10. SSW mit einem fetalen Gewicht über 500g, oder ein intrauteriner Fruchttod sind zwar auch charakteristische Komplikationen eines APS, treten jedoch weitaus seltener auf als habituelle Aborte. (17, 21)

Plazentadysfunktion

Die dritte Schwangerschaftsmorbidität stellt eine Frühgeburtlichkeit vor der 34. SSW dar, Ursache dafür ist meist eine Plazentainsuffizienz. (22, 23) Dabei versagt die Versorgung des Fötus mit ausreichenden Nährstoffen, was sich meist als fetale Wachstumsrestriktion und/oder Präeklampsie und/oder vorzeitige Plazentaablösung zeigt. Sehr viele prospektive Beobachtungsstudien stützen die Assoziation von aPL mit Präeklampsie und Plazentainsuffizienz. (24)

Die Präeklampsie zählt zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen und zieht eine signifikante mütterliche und perinatale Morbidität sowie Mortalität mit sich. Weltweit sind etwa 2% bis 8% aller Schwangerschaften davon betroffen. (25)

Das Hauptsymptom einer Präeklampsie ist ein Hypertonus über 140/90 mmHg nach der 20. SSW, meistens begleitet von einer Proteinurie ($> 300\text{mg}/24\text{h}$ Harn). Schwere Formen können zu Endorganschäden führen. Zu ihnen zählen renale, kardiale, pulmonale, hepatische, neurologische und hämatologische Manifestationen. Zudem kann es auch zu geburtshilflichen Komplikationen, wie fetalen Wachstumsstörungen, Totgeburten, sowie allgemein erhöhter maternaler Mortalität kommen. (25)

Je nachdem in welcher Schwangerschaftswoche die Symptomatik einsetzt, kann zwischen einer „early onset“ ($<34.$ SSW) und einer „late onset“ Präeklampsie ($>34.$ SSW) unterschieden werden. (26)

Eine schwerwiegende Komplikation der Präeklampsie stellt das HELLP Syndrom dar, welches durch Hämolyse (Bilirubin $> 1,2$ mg/dL), erhöhte Leber Enzyme (ALT > 70 U/L) und eine erniedrigte Thrombozytenzahl ($< 150.000/\text{mm}^3$) definiert wird.

Es gehört zu den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wobei es in 25% der Fälle aber auch nach der Geburt auftreten kann. (27) Der Name entspringt aus den englischen Abkürzungen H für „Haemolysis“, EL für „elevated liver enzymes“ und LP für „low platelets“.

Klinisch äußert sich das HELLP Syndrom durch epigastrische Schmerzen, vor allem im rechten oberen Quadranten, Nausea, Emesis und neurologische Symptome wie Kopfschmerzen und Sehstörungen. (28)

In der Allgemeinbevölkerung wird die Inzidenz des HELLP Syndroms während einer Schwangerschaft auf 0,01% bis 0,2% geschätzt und stellt in 10% bis 12% eine Komplikation bei Eklampsie und Präeklampsie dar. Bei Frauen mit positiven aPL dürfte die Zahl jedoch deutlich höher sein. (27, 29)

Zu den möglichen Komplikationen des HELLP Syndrom zählen:

- Plazentainsuffizienz mit Entwicklung einer IUGR
- Eklampsie
- Fetale Hypoxie aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung
- Perinataler Tod des Feten
- Leberruptur
- Akute Nierenschädigung
- Disseminierte intravasale Koagulopathie (28)

1.2.3 Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom

Die seltenste, aber schwerste Form des APS stellt das katastrophale APS (CAPS) dar, bei der es zu lebensgefährlichen, hauptsächlich arteriellen, Thrombosen in mindestens drei Organsystemen gleichzeitig kommen kann. Im schlimmsten Fall kann dies zu einem Multiorganversagen führen. (2) Aufgrund dessen besteht beim CAPS eine Mortalität von bis zu 50%, welche auch durch eine rasche und adäquate Therapie nur marginal auf 20% - 40% gesenkt werden kann. (30, 31)

1.2.4 „Non-Criteria“ Antiphospholipid-Syndrom

Neben den klassischen Formen des APS existieren auch weitere Symptome, welche zwar mit APS assoziiert werden, jedoch nicht in die Klassifikationskriterien aufgenommen wurden. Diese Art von Antiphospholipid-Syndrom wird deswegen als „non-criteria“ Antiphospholipid-Syndrom bezeichnet. Die Relevanz von diesen, die Kriterien nicht erfüllenden Symptomen, wurde im Rahmen des 14. Kongresses über Antiphospholipid-Antikörper besprochen und deren Evidenz anhand des GRADE-Systems analysiert. Dieses System berücksichtigt das Patienten Outcome bei jedem Symptom, dessen Qualität der Evidenz, sowie die Unsicherheit aller gesammelten Werte. (32)

Die am häufigsten betroffenen Organsysteme beim „non-criteria“ APS sind die Niere, das Herzkreislauf- und das Nervensystem. In der Niere kann es im Rahmen des APS zu verschiedenen vaskulären und parenchymalen Veränderungen kommen, wie zum Beispiel zu akuten thrombotischen Mikroangiopathien oder zu chronischen vaso-okklusiven Läsionen. Durch die chronischen Verschlüsse kann es im Rahmen einer Ischämie auch zu interstitiellen Fibrosen oder kortikalen Läsionen kommen. (3) Kardiale Probleme können eine Libmann-Sacks Endokarditis oder eine diastolische Dysfunktion, vor allem des rechten Ventrikels, beinhalten. (3, 33) Das Nervensystem kann durch die direkte Wirkung der Autoantikörper auf Neurone und Ependymzellen oder durch vaskuläre Schädigungen betroffen sein, was zu verschiedenen Erkrankungen, wie Migräne, einem erhöhten Demenzrisiko, Transverse Myelitis und Chorea führen. (6, 34, 35) Auch Hautveränderungen, wie eine Livedo reticularis oder eine Livedovaskulopathie können im Rahmen des „non-criteria“ APS auftreten. (10)

Eine weiteres Symptom des „non-criteria“ APS ist die Thrombozytopenie.

Abreu et al. stellten fest, dass 20% bis 46% aller APS-Patient*innen davon betroffen sind.

(32) In einigen Fällen kann eine Thrombozytopenie sogar eine Erstmanifestation des APS darstellen. Die erniedrigte Thrombozytenzahl kann durch eine erhöhte Thrombozyten-Aktivierung und Zerstörung durch die aPL oder durch thrombotische Mikroangiopathien bedingt sein. (36) Paradoxerweise birgt eine Thrombozytopenie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Thrombosen. (32)

Die Thrombozytopenie kann in 2 Stadien eingeteilt werden:

- Mild: Thrombozyten zwischen 50.000 und 150.000 pro mm³ und asymptomatisch
- Schwer: Thrombozyten unter 20.000 pro mm³ und symptomatisch oder asymptomatisch (3)

1.2.5 Seronegatives Antiphospholipid-Syndrom

Als weitere Unterform existiert auch noch das seronegative Antiphospholipid-Syndrom (SN-APS). Dabei handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose bei Patient*innen mit typischen klinischen Symptomen, bei denen jedoch keine Antiphospholipid-Antikörper oder nur atypische aPL nachgewiesen werden können. (37) In einer Kollaborationsstudie zwischen den USA und dem Vereinten Königreich wird empfohlen, dass sich seronegative Patient*innen mit einer APS-Klinik auf atypische Antiphospholipid-Antikörper testen lassen sollten. (38)

Unten werden die häufigsten Angriffspunkte der „non-criteria“ Antikörper aufgelistet:

- Phosphatidylethanolamin
- Phosphatidsäure
- Phosphatidylserin (PS)
- Phosphatidylinositol
- Vimentin
- Prothrombin
- Annexin A5
- Das IgA Isotop a β 2GPI (39)

Vor allem bei Patient*innen mit Insultanamnese und Verdacht auf APS sollte ein vollständiges aPL-Profil bestimmt werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Phosphatidylserin ein erhöhtes Schlaganfallrisiko mit sich bringt. (40)

1.3 Epidemiologie

Da Antiphospholipid-Antikörper nicht nur beim APS vorkommen und es noch keine standardisierte Nachweismethode existiert, ist die genaue Häufigkeit des Antiphospholipid-Syndrom in der Gesamtbevölkerung weiterhin nicht genau bestimmbar. In einer Studie von 2016 wurde geschätzt, dass die Inzidenz des Antiphospholipid-Syndroms etwa 5 neue Fälle pro 100.000 Menschen pro Jahr beträgt. Daraus lässt sich schätzen, dass die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zwischen 40 bis 50 APS-Patient*innen pro 100.000 Menschen liegt. Das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt bei 5:1. (41) Die schwerste Form, das katastrophale Antiphospholipid-Syndrom, macht ungefähr nur 1% aller APS-Fälle aus. (42)

Studien zufolge kommen Antiphospholipid-Antikörper bei 1% bis 5% der Allgemeinbevölkerung vor, jedoch mit nur sehr niedrigen Titer-Werten, die klinisch wenig Bedeutung haben. (43) In diversen Studien war auffällig, dass die Prävalenz von aPL mit steigendem Alter zunimmt, jedoch ohne parallele Zunahme von klinischen Manifestationen. LA oder aCL konnten bei ca. 1% bis 5% der jungen, gesunden Menschen nachgewiesen werden, während bei der älteren Population aCL oder aß2GPI zu etwa 12% gefunden werden konnten. (44, 45)

Tabelle 1 stellt die Prävalenz der einzelnen aPL in Prozent dar, in Bezug auf die verschiedenen Komplikationen des Antiphospholipid-Syndroms. (7)

Zustand	LA Prävalenz (%)	aCL Prävalenz (%)	aß2GPI Prävalenz (%)
Gesunde Individuen	1-5	0,1-5	3
Venöse Thrombosen	1-16	4-24	5-10
Arterielle Thrombosen	4-18	0,1-24	3-18
Fehlgeburten	7-12	3-16	2-8
SLE	15-34	12-44	10-19

Tabelle 1: Prävalenz der aPL in Bezug auf die Komplikationen des APS

1.3.1 Thrombose

Da das Vorliegen von aPL einen Risikofaktor für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bildet, ergibt sich als Konsequenz, dass die Prävalenz von aPL bei Personen mit Thrombosen oder kardiovaskulären Ereignissen höher ist als in der Allgemeinbevölkerung ohne solche Ereignisse. Die APS ACTION Gruppe konnte diese These anhand einer Literaturrecherche bestätigen, wobei geschätzt wurde, dass 13% aller Personen, welche einen Schlaganfall erleiden, sowie 11% der Patient*innen mit einem Myokardinfarkt und etwa 9% der Patient*innen mit einer tiefen Venenthrombose positiv für aPL sind. Das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei vorliegendem Lupus Antikoagulans kann durch die zusätzlich Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva sogar noch gesteigert werden. (46)

Eine weitere Studie von Urbanus et al. zeigte, dass Frauen unter 50 Jahren mit erlittenem Schlaganfall 17% davon im Labor ein Lupus Antikoagulans aufwiesen. Untersucht wurden dabei insgesamt 175 Frauen mit Insult, 203 mit Myokardinfarkt und 628 gesunde Kontrollpatientinnen. (47)

Ein weiterer Zusammenhang zwischen dem Thrombose Risiko und Antiphospholipid-Antikörpern konnte in der Geburtshilfe gezeigt werden: Eine Fall-Kontroll-Studie bewies, dass bei Frauen mit mehreren Fehlgeburten und vorhandenen aPL die kumulative 12 Jahres Thrombose Rate signifikant erhöht ist im Vergleich zu Frauen mit wiederholten Fehlgeburten ohne bekannten Auslöser. (48)

Diese Erkenntnisse stimmen überein mit einer Kohorten-Beobachtungsstudie, in der 1592 Frauen mit positiven aPL über 10 Jahre lang auf das Auftreten von Thrombosen überwacht wurden. Dabei wurde beobachtet, dass Frauen, die mindestens 3 aufeinanderfolgende Fehlgeburten vor oder in der 10. Schwangerschaftswoche oder einen Abort nach der 10. SSW erlitten, eine jährliche TVT-Rate von 1,46% aufwiesen. Dieser Wert war eindeutig höher als bei Frauen mit beispielsweise Faktor-V Leiden oder Prothrombin 20210A Mutationen. Beide dieser Erkrankungen stellen ein höheres Risiko für Gerinnungsstörungen dar. (49)

Widersprüchlich dazu waren jedoch die Ergebnisse einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie mit 1592 Teilnehmerinnen, in der die Thromboserate bei Frauen mit mehreren Fehlgeburten und aPL und Frauen mit gehäuften Fehlgeburten ohne Antiphospholipid-Antikörpern in etwa gleich hoch war. (50)

Rund 30% der Thrombosen beim Antiphospholipid-Syndrom sind arterieller Genese und treten am häufigsten im Hirnstromgebiet auf. Etwa 19% davon erzeugen ischämische Insulte, während ca. 11% zu einer Transienten Ischämischen Attacke führen. (51)

1.3.2 Geburtshilfliches Antiphospholipid-Syndrom

Im geburtshilflichen Bereich zeigte die APS ACTION Gruppe in ihrer Studie, dass 6% aller Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen wie Aborten, IUGR, Präeklampsie/Eklampsie und HELLP Syndrom positiv auf aPL getestet werden konnten. (46)

Die häufigste geburtshilfliche Komplikation in Verbindung mit dem Antiphospholipid-Syndrom sind multiple (habituelle) Aborte vor der 10. SSW. Laut dem Europäischen Register über das APS erfahren 54% der daran erkrankten Frauen eine oder mehrere Fehlgeburten. (52) Nur 5% der wiederkehrenden Aborte machen aPL negative Frauen aus. (53)

Das Stillbirth Collaborative Research Network brachte in einer Analyse der Jahre 2006-2008 heraus, dass von 512 Stillgeburten 11% mit Antiphospholipid-Antikörpern assoziiert werden konnten. (54)

Weitere Studien des Kollektivs des „Euro-Phospholipid-Projects“ zeigten, dass 75% der APS betroffenen Frauen mindestens eine Schwangerschaft durchmachten, wovon jedoch 52% Aborte erlitten. 35% davon geschahen vor der 12. SSW und knapp 17% nach der 12. SSW. Insgesamt waren 10% der geborenen Kinder Frühgeburten. (23, 55)

1.3.3 Antiphospholipid-Syndrom bei Autoimmunerkrankungen

In einer Studie von Durcan und Petri wiesen 14% bis 34% aller SLE-Patient*innen Lupus Antikoagulans, 12% - 44% Anticardiolipin-Antikörper auf und 10% - 19% wurden positiv auf anti- β 2-Glykoprotein-I getestet. (41) Ähnliche Zahlen konnten in einer Studie von Domingues et al. gefunden werden, welche zeigte, dass 30% - 40% aller SLE-Patient*innen aPL aufweisen. (56) Jedoch etwa nur ein Drittel davon entwickelten ein Antiphospholipid-Syndrom. (57)

Die Hopkins Lupus Cohorte beschrieb, dass von 2.534 Patient*innen mit systemischem Lupus Erythematoses 26% positiv für LA, 47% positiv für aCL und 28% positiv auf β_2 GPI getestet werden konnten. (58)

Außerdem kommt das Lupus Antikoagulans bei SLE-Betroffenen häufiger bei Männern (zu ca. 40%) als bei Frauen (zu ca. 24%) vor. (59)

Das Vorliegen von aCL bei gleichzeitig bestehendem SLE verdoppelt das Risiko für venöse Thrombosen, während ein vorliegender LA das Risiko sogar verfünffacht. (51)

1.4. Antiphospholipid-Antikörper

Der Begriff „Antiphospholipid-Antikörper“ beschreibt eine heterogene Gruppe von Antikörpern, welche sich stark ähneln, aber in ihrem Aufbau und ihrer Wirkungsweise trotzdem nicht ident sind. Ein Beispiel dafür ist deren unterschiedliche Fähigkeit an anionische Phospholipide zu binden. (60)

Zu den typischen aPL gehören das Lupus Antikoagulans, der Anticardiolipin-Antikörper und der anti- β_2 -Glykoprotein-I Antikörper. Je nachdem wie viele dieser 3 Antikörper nachgewiesen werden können, spricht man von „single“ (einfach), „double“ (doppelt) oder „triple“ (dreifach) positiven Patient*innen. (61) Zusätzlich existiert noch eine Reihe an atypischen Antiphospholipid-Antikörpern, welche in Kapitel 1.5.1 aufgezählt werden.

Die aPL treten jedoch nicht nur beim Antiphospholipid-Syndrom auf, sondern können auch bei gesunden Patient*innen, Patient*innen mit Thrombosen, Autoimmunerkrankungen oder geburtshilflichen Komplikationen in der Krankengeschichte auftreten. (7)

Ursprünglich wurde vermutet, dass die Antiphospholipid-Antikörper direkt an anionische Phospholipide binden. Jedoch konnte dies widerlegt werden und gezeigt werden, dass sie sich gegen Plasmaproteine richten, welche an Phospholipide binden. (62, 63) Zu diesen Phospholipiden zählen etwa Cardiolipin oder Phosphatidylserin. (64) Des Weiteren weisen viele Studien darauf hin, dass das Binden von aPL an Proteine zu keinem Funktionsverlust führt, sondern den Proteinen zu neuen Fähigkeiten verhilft. Beispielsweise wird dadurch die Affinität zu Phospholipid enthaltenden Zelloberflächen signifikant erhöht, was zu neuen Eigenschaften des Proteins führen kann. (65) Auf die genauere Pathophysiologie und die Mechanismen beim APS wird in Kapitel 1.6 eingegangen.

Wie oder wodurch diese pathologischen Autoantikörper gebildet werden, konnte noch nicht geklärt werden. Es besteht jedoch die Hypothese, dass dies im Rahmen einer chronischen oder akuten Infektion durch den eigenen Körper geschieht, indem während einer Infektion vermutlich vermehrt negativ geladene Phospholipide durch apoptotische Zellen gebildet werden. (66)

Am besten wurde die Entstehung der Autoantikörper bisher für anti- β 2-Glykoprotein-I erforscht. Die Forschungen besagen, dass Molekulares Mimikry zwischen Bakterien oder Viren und von Plasmaprotein β 2-Glykoprotein-I abgeleiteten Aminosäuren zu der Bildung von anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörpern führt. (67) Möglicherweise kann auch eine Fehlfaltung von β 2-Glykoprotein-I die Entstehung einleiten. (68) Es konnte auch bei gesunden Individuen die Fähigkeit zur Bildung von aPL nachgewiesen werden. Diese wurden jedoch erst pathogen, wenn die Betroffenen einen bestimmten genetischen Hintergrund aufwiesen oder nach dem Auftreten eines sekundären Triggers (siehe Two Hit Modell im Kapitel 1.7). (7)

1.4.1 anti- β 2-Glykoprotein-I

Das β 2-Glykoprotein-I ist ein Phospholipid bindendes Plasmaprotein, welches in hoher Konzentration im menschlichen Blutplasma vorkommt. Es besteht aus insgesamt 5 Domänen, die durch Complement Control Protein (CCP) Wiederholungen aufgebaut sind. Die ersten 4 Domänen sind durch eine regelmäßige Struktur aufgebaut, während die fünfte Domäne größer ist und einen Cluster mit positiv geladenen Aminosäuren enthält. Dieser Cluster ist zuständig für die Bindung an negativ geladene Phospholipide. (64)

Es kommt durch die Bindung an den Plasmaproteinen zu einer Verlängerung der Prothrombinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit in-vitro, in-vivo äußert sich dies aber mit einer gesteigerten Thrombophilie. (64)

Die physiologische Funktion des Proteins ist noch nicht vollständig erschlossen. Die mutmaßliche Hauptaufgabe von α 2GPI besteht jedoch darin, die Prothrombin Aktivität in den Thrombozyten, sowie die Plättchenaggregation zu inhibieren. Es wirkt also schwach antikoagulativ, indem es die Aktivierung der Gerinnungskaskade verhindert. (69)

β 2GPI konnte auch mit einer anti-atherosklerotischen Wirkung in Verbindung gebracht werden, denn es bindet an oxidiertes LDL wodurch die Aufnahme durch Makrophagen, und so die Entstehung von Schaumzellen, verhindert wird. (70)

Die Affinität von $\alpha\beta$ 2GPI zu Phospholipiden ist gering, kann aber durch das zusätzliche Auftreten von Anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörpern um das Hundertfache erhöht werden. Wenn Antikörper gegen dieses Plasmaprotein vorliegen, wird dessen Hauptwirkung aufgehoben. Anstelle der gerinnungshemmenden Wirkung wirkt es nun thrombosefördernd. Es ist wichtig zu erwähnen, dass das Risiko für venöse oder arterielle Thrombosen durch zwei unterschiedliche Wirkungsweisen von $\alpha\beta$ 2GPI bedingt ist. (64) Diese umgekehrte Wirkung von β 2-Glykoprotein-I ist auch wichtig in der Geburtshilfe, denn β 2-GPI wird in hoher Konzentration von Synzytiotrophoblasten produziert. Die physiologische Funktion der Synzytiotrophoblasten besteht in der Bildung einer Barriere zwischen dem mütterlichen und fetalen Kreislauf in der Plazenta, sowie im Austausch von Nährstoffen, Sauerstoff und Stoffwechselendprodukten. Des Weiteren produzieren Synzytiotrophoblasten auch Hormone wie hCG, Progesteron und Östrogen. Möglicherweise ist β 2-Glykoprotein-I auch mit der Nidation der Eizelle verknüpft, wodurch das Auftreten von Autoantikörpern zu einer Fehlgeburt führen kann. (69)

1.4.2 Lupus Antikoagulans

Bei den Lupus Antikoagulantien handelt es sich um eine heterogene Gruppe aus IgG oder IgM Immunglobulinen, welche sich ebenfalls direkt gegen Plasmaproteine richten, die Phospholipide binden. Paradoxerweise trägt der LA Antikörper das Wort Antikoagulans in sich, wirkt jedoch in-vivo stark thrombotisch.(69) Eine Metaanalyse über den prädiktiven Wert der verschiedenen Antiphospholipid-Antikörper zeigte, dass das Vorkommen eines Lupus Antikoagulans, verglichen mit den anderen aPL, am höchstem mit dem Auftreten von thromboembolischen Komplikationen korreliert. (60, 71)

1.4.3 Anticardiolipin-Antikörper

Cardiolipin wurde erstmalig aus Rinderherzen extrahiert, woher auch der Name stammt. Es ist ein Phospholipid, welches beim Menschen ausschließlich in den Mitochondrien vorkommt und dort auch an der Innenseite der Membran synthetisiert wird. (72)

Die Anticardiolipin-Antikörper können als heterogene Gruppe in IgG, IgA, und IgM unterteilt werden. Neben dem Antiphospholipid-Syndrom können sie noch bei einer Reihe von Erkrankungen zerebrovaskulärer oder infektiöser Genese, sowie bei Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden.

Der genaue Pathomechanismus der aCL ist noch ungeklärt, es konnten aber eindeutige Zusammenhänge mit Thrombosen und habituellen Aborten nachgewiesen werden. (73) Studien zufolge können sie an Phospholipide im Herzen, an Phospholipid bindende Proteine im Plasma (z.B. β 2-Glykoprotein I), oder an Protein- und Phospholipid-Verbindungen binden. (74)

Wenn das Zielantigen ein Phospholipid bindendes Protein ist, können die Antikörper Gerinnungsstörungen verursachen. (73) Es wurde in einer Metaanalyse berichtet, dass aCL in 85% bis 90% aller diagnostizierten APS-Patient*innen vorkommt. (75) Hohe aCL-Spiegel wurden in einer Studie bei 55% aller Frauen mit habituellen Aborten festgestellt. (76)

1.5 Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Bisher existieren keine definierten Diagnosekriterien für das Antiphospholipid-Syndrom, sondern nur Klassifizierungskriterien. (77) Während Diagnosekriterien verwendet werden, um alle Patient*innen zu erfassen, die an einer bestimmten Krankheit leiden, sowie jene mit einem untypischen klinischen Verlauf, werden Klassifizierungskriterien verwendet, um homogene Kohorten für klinische Forschungszwecke zu formen. (78)

Im Jahre 2005 wurden die seit 1999 bestehenden Sapporo Kriterien in Australien vom 11. Internationalen Kongress für Antiphospholipid-Antikörper mit neuen labor- und klinischen Daten abgeglichen und erneuert. Seitdem werden die Kriterien auch als Sydney Kriterien bezeichnet. Sie können in laborspezifische und klinische Kriterien unterteilt werden. Um ein Antiphospholipid-Syndrom zu diagnostizieren, müssen mindestens ein Laborparameter und ein klinischer Parameter erfüllt werden. (10)

In Tabelle 2 wird eine vereinfachte Zusammenfassung der Sydney Kriterien, wie sie in der Publikation von Miyakis et al. aus 2006 beschrieben werden, dargestellt. (10)

Klinische Kriterien
<p>1. Thrombosen:</p> <p>a. Eine oder mehrere klinische Episoden von arteriellen oder venösen Thrombosen</p>
<p>2. Geburtshilfliche Komplikationen:</p> <p>a. Ein oder mehrere unerklärbare Aborte eines morphologisch unauffälligen Fetus in oder nach der 10. SSW</p> <p>b. Eine oder mehrere Frühgeburten eines morphologisch unauffälligen Fetus vor der 34. SSW entweder durch: Eklampsie, schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz</p> <p>c. Drei oder mehrere unerklärbare, aufeinanderfolgende Aborte vor der 10. SSW – mütterliche anatomische, hormonelle und chromosomale Ursachen wurden davor ausgeschlossen</p>
Laborkriterien
<p>Nachweis von:</p> <p>1. Lupus Antikoagulans</p> <p>2. Anticardiolipin-Antikörper – IgG und/oder IgM Isotypen</p> <p>3. Anti-β2-Glykoprotein-I Antikörper – IgG und/oder IgM Isotypen</p>

Tabelle 2: Zusammenfassung der Sydney Kriterien zur Diagnostik des APS

Es gibt bisher nur wenige Studien, die die Validität der Sydney Kriterien überprüft haben. Allerdings ergab eine Studie von Lockshin, Sammaritano und Schwartzman, dass die Kriterien bei Patient*innen mit klinisch diagnostiziertem PAPS, SAPS und SLE, ohne Vorhandensein von klinischem APS oder lupusähnlichen Erkrankungen ohne klinischem APS, eine hohe Sensitivität und Spezifität haben. Zu den lupusähnlichen Erkrankungen ohne klinischem APS zählten das Sjögren Syndrom, Vaskulitis der kleinen Gefäße sowie gemischte bzw. undifferenzierte Bindegewebserkrankungen, jedoch nicht die Sklerodermie, Dermatomyositis, Rheumatoide Arthritis oder andere Vaskulitiden. Es wurden insgesamt 243 Patient*innen klassifiziert, wovon 49 klinisch primär mit PAPS, 26 mit SAPS, 131 mit SLE und 37 mit lupusähnlichen Erkrankungen diagnostiziert worden waren. Die Sapporo Kriterien klassifizierten 76% der PAPS-Patient*innen und 61% der SAPS-Patient*innen korrekt. Nur 1% bzw. 3% der SLE bzw. lupusähnlichen Erkrankungen wurden fehlerhaft klassifiziert. (79)

Da die Prävalenz von aPL mit zunehmendem Alter ebenfalls steigt, wird darüber diskutiert, ob die Kriterien in dieser Studienpopulationen weniger genau abschneiden. Außerdem kann die Assoziation zwischen Alterung und bekanntem Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Thrombosen zu einer Verzerrung der Klassifizierung führen.(80) Bisher wurden keine Daten gesammelt, die eine zuverlässige Schätzung einer Altersgrenze für die Diagnose von APS ermöglichen. (81)

Auf die genauen Risikofaktoren für Thrombosen und wie diese bei der Klassifizierung von APS berücksichtigt werden sollten, wird im Kapitel 1.6.2 genauer eingegangen.

1.5.1 Labordiagnostik

Im Labor können die drei APS spezifischen Antikörper bestimmt werden, das Lupus Antikoagulans, der Anticardiolipin-Antikörper und der anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörper. (82)

Da aPL auch in der gesunden Allgemeinbevölkerung vorkommen und nicht immer klinisch relevant sind, sollte eine Labordiagnostik nur in Fällen mit starkem Verdacht auf ein Antiphospholipid-Syndrom durchgeführt werden. (83, 84)

Zur Orientierung, wann eine Testung sinnvoll ist, gibt es einige Indikationen, bei denen auch das Alter berücksichtigt wird. In den Empfehlungsgraden von Barthels ed. sind diese folgenderweise zusammengefasst: (85)

Empfehlungsgrad	Patientenklientel
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • Venöse/arterielle Thrombosen bei Patient*innen über 50 Jahren
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Zufallsbefund einer verlängerten aPTT-Zeit bei sonst asymptomatischen Patient*innen • Getriggerte Thrombosen bei Patient*innen unter 50 Jahren • 3 oder mehr Frühaborte vor der 10. SSW
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Venöse/arterielle Thrombosen bei Patient*innen unter 50 Jahren • Thrombose an einer ungewöhnlichen Lokalisation • Spätaborte bzw. intrauteriner Fruchttod • Bei Patientinnen mit Schwangerschaftskomplikation oder Thrombose und Assoziation zu einer Autoimmunerkrankung

Tabelle 3: Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik des APS

Lupus Antikoagulans

LA muss an mindestens zwei Testzeitpunkten, welche zwölf Wochen auseinander liegen, im Plasma bestimmt werden können, um als Hinweis auf ein APS zu gelten. (82) Nur wenn in den Testungen in diesem definierten Abstand beide positiv ausfallen, wird der Autoantikörper als persistierend positiv gewertet. (10)

Das Lupus Antikoagulans kann grundsätzlich mithilfe von jedem Phospholipid-abhängigem Gerinnungstest bestimmt werden. Sie beruhen auf dem Prinzip, dass Antikörper gegen Thrombin und β 2GPI mit Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren an den negativ geladenen Phospholipiden um die Bindungsstellen konkurrieren. Dies hat zur Folge, dass sich die Blutgerinnungszeit in-vitro verlängert. (84)

Eine aktuelle Hürde bei den Testungen ist jedoch, dass noch immer kein Goldstandard definiert wurde. Deshalb wird empfohlen, zwei verschiedene Testvarianten durchzuführen. Bevorzugterweise werden die Bestimmungen der „dilute Russell’s viper venom“ Zeit

(dRVVT) und die der Lupus-sensitiven aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) herangezogen. Um eine Kontamination der Testansätze mit Blutplättchen, welche eine große Anzahl an Phospholipiden enthalten, zu verhindern, sollten die Plasmaproben zweifach zentrifugiert werden. (84, 86)

Für die Messung der aPTT wird ein Lupus-sensitives und ein insensitives Reagenzsystem verwendet. Ein Hinweis für das Vorliegen von LA wäre, wenn die aPTT im Lupus-sensitiven Reagens gegenüber dem insensitiven verlängert ist.

Die Bestimmung der dRVVT erfolgt mithilfe der Zugabe eines bestimmten Schlangengiftes zur Plasmaprobe. Dabei kommt es bei vorhandenem LA zu einer Verlängerung der „dilute Russel's viper venom“ Zeit.

Als dritter Schritt in der Lupus Antikoagulans Diagnostik soll jedes der beiden Testverfahren nach Zugabe von Phospholipiden erneut durchgeführt werden. Durch den erzeugten Phospholipidüberschuss sollte sich die Gerinnungszeit wieder normalisieren, was folglich als Beweis für das Vorliegen von LA gilt. Mindestens einer oder beide Testungen müssen eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen, damit das Ergebnis als LA positiv zu werten ist. (77)

Falsch positive Ergebnisse können durch die Einnahme von Antikoagulantien hervorgerufen werden. Beispiele dafür sind unfraktioniertes Heparin, direkte orale Antikoagulantien oder Warfarin, ein Cumarin-Derivat. Proben für den Antikörpernachweis sollten deswegen vor Therapiebeginn mit diesen Medikamenten entnommen werden. Die Ausnahme stellen Patient*innen, welche Vitamin K Antagonisten einnehmen, dar. Bei ihnen ist es zwar möglich, aus dem antikoaguliertem Blut LA zu bestimmen, wenn es mit der gleichen Menge an gepooltem Normalplasma vermischt wird, sollte aber mit Vorsicht beurteilt werden. Außerdem sollte vermieden werden, eine Testung in der Akutphase nach einem thrombotischen Ereignis oder während einer Infektion durchzuführen. In diesen Situationen könnten erhöhte Faktor VIII Spiegel einen Einfluss auf die aPTT haben und so das Ergebnis verfälschen. (77, 87)

Anticardiolipin-Antikörper

aCL kann als IgG und/oder IgM Isotyp im Plasma oder Serum nachgewiesen werden. Dabei muss der Abstand zwischen den zwei Messzeitpunkten ebenfalls, wie bei LA, 12 Wochen betragen. Das Ergebnis wird als APS relevant gewertet, wenn bei beiden Testungen ein mittelmäßig bis hoher Titer festgestellt werden kann. Dieser ist definiert als

mindestens 40 GPL oder MPL-Einheiten¹ oder Werte über der 99. Perzentile. (88, 89) Ein niedriger Titer entspricht 20 bis 39 GPL oder MPL-Einheiten. (3)

anti-β2-Glykoprotein-I

Der Titer des dritten Autoantikörpers, anti-β2-Glykoprotein-I, muss, wie schon der aCL, anhaltend im Plasma über der 99. Perzentile liegen. (90)

Anticardiolipin und anti-β2-Glykoprotein-I können beide durch das immunologische Verfahren ELISA getestet werden. Wie schon beim Nachweis des Lupus Antikoagulans mangelt es aber auch hier an einem Goldstandard. Mehrere Unternehmen bieten mittlerweile eigene Testkits an und auch Labore haben ihre eigenen Immunassays entwickelt. Um diese Lücke zu schließen, wurde von dem „Scientific Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis“ eine Orientierungshilfe für standardisiertes Testen entwickelt. (83) Denn mittlerweile existieren schon Standardseren für alle Immunglobulinklassen, mit denen aCL und aβ2GPI ELISA Testungen kalibriert werden könnten. (91)

Die Bestimmung von den Isotypen IgG, IgM und IgA kann aus dem Plasma oder Serum erfolgen und da Anticardiolipin-Antikörper beim APS von β2-Glykoprotein I als Coenzym abhängig sind, sollten die Reagenzien auch mit humanen β2GPI gesättigt sein, damit der Test funktionieren kann. (77) Direkte Antikörper gegen Cardiolipin kommen nur bei an z.B. Syphilis, Tuberkulose oder Malaria erkrankten Patient*innen vor. (92)

Das Vorkommen von IgG Antikörpern birgt ein höheres Risiko für Komplikationen als IgM. Der Nachweis von IgA ist sehr selten und derzeit noch von unklarer klinischer Bedeutung. (3)

Atypische Antiphospholipid-Antikörper

Neben den typischen drei aPL können auch noch die atypischen aPL unterschieden werden. Sie kommen jedoch weitaus weniger häufig vor und haben eine geringere diagnostische Aussagekraft. Die Bestimmung eines vollständigen aPL-Profiles würde aber trotzdem die diagnostische Spezifität des APS verbessern. (40) Das gesamte Antikörperprofil sollte vor allem bei seronegativen Patient*innen, also Patient*innen mit klinischen Symptomen jedoch ohne positiven LA, aCL oder aβ2GPI, bestimmt werden. (38)

¹ MPL steht für IgM Phospholipid Einheiten und ein MPL entspricht einem Microgramm IgM Antikörper, ein GPL (IgG Phospholipid Einheiten) entspricht einem Microgramm IgG Antikörper

1.6.1.1 Antiphospholipid-Antikörper Risikoprofile

Anhand des Antikörpertyps, der Anzahl an vorliegenden Antikörpern (ein-, zwei- oder dreifach positiv), der Titerhöhe und der Beständigkeit der positiven Tests, kann ein Antiphospholipid-Antikörper Profil erstellt werden. Dieses Profil kann Aufschluss darüber geben, wie hoch das Risiko für Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen ist und welche Therapieintensität angestrebt werden soll. (3, 93)

Dabei können Patient*innen in folgende Gruppen unterteilt werden:

Hochrisiko aPL Profil: positives LA mit oder ohne zusätzlichem moderaten bis hohem aCL und/oder a β 2GPI Titer.

Moderates Risiko aPL Profil: negativer LA Test aber moderater bis hoher aCL oder a β 2GPI Titer.

Niedriges Risiko aPL Profil: negativer LA Test aber niedriger aCL oder a β 2GPI Titer.

Ein nachgewiesenes Hochrisiko Profil bleibt mit höherer Wahrscheinlichkeit an verschiedenen Testzeitpunkten positiv als die anderen zwei Profile. (3)

Der Nachweis von Lupus Antikoagulans allein gilt schon als Hochrisikoprofil, da dieser Antikörper mit dem größten Risiko für Thrombosen assoziiert ist. Für die anderen beiden AK, Anticardiolipin und Anti- β 2-Glykoprotein-I, ist die Assoziation noch weniger erforscht. Einige Studien legen nahe, dass Patient*innen, welche positiv auf alle 3 Autoantikörper getestet wurden, ein noch höheres Thrombose Risiko aufweisen als Patient*innen mit LA allein. (94, 95)

Es soll von einer Klassifizierung eines APS Abstand genommen werden, wenn der Abstand der Autoantikörper Bestimmung weniger als die empfohlenen 12 Wochen beträgt, oder mehr als 5 Jahre zwischen dem Auftreten einer klinischen Manifestation und dem positiven Antikörpertest liegen. (10)

1.5.2 Klinische Kriterien

Den ersten Unterpunkt der klinischen Manifestationen des Antiphospholipid-Syndroms stellt das Auftreten von mindestens einer oder mehreren vaskulären Thrombosen dar. Sie kann in den Arterien, Venen oder kleinen Gefäßen in jedem Gewebe oder Organ vorkommen und muss histopathologisch oder durch eine Bildgebung bestätigt werden. Wichtig ist, dass in der Histopathologie keine signifikante Entzündung der Gefäßwand gefunden werden darf. Dies würde als Hinweis auf eine andere Ursache für das Blutgerinnsel gelten. (10)

Koexistierende erworbene oder vererbte Faktoren, welche zu einer Thrombose führen können, sollten keinesfalls als Ausschlusskriterien für eine APS-Diagnose gelten.

Vielmehr sollten APS-Patient*innen in zwei Untergruppen unterteilt werden:

1. Jene mit zusätzlichen Thrombose Risikofaktoren
2. Jene ohne zusätzliche Thrombose Risikofaktoren

Zu den thrombosebegünstigenden Faktoren zählen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertension, Diabetes Mellitus, erhöhte LDL- oder erniedrigte HDL-Spiegel, Rauchen, ein erhöhter Body-Mass-Index und eine positive Familienanamnese. Zusätzlich kann eine vererbte Thrombophilie, orale Kontrazeptiva, ein Nephrotisches Syndrom, Immobilisation sowie eine Operation ein erhöhtes Risiko darstellen. (10)

Die Schwangerschaftsmorbiditäten, welche den zweiten Unterpunkt der klinischen Kriterien ausmachen, bestehen aus drei möglichen Komplikationen.

Die erste wird durch mindestens einen unerklärbaren Tod eines morphologisch normalen Fetus in oder nach der 10. Schwangerschaftswoche beschrieben. Der Fetus sollte davor im Ultraschall oder nach der Ausstoßung direkt beurteilt werden, um eine abnormale fetale Morphologie auszuschließen. Die zweite Komplikation wird durch mindestens eine oder mehrere Frühgeburten eines ebenfalls morphologisch unauffälligen Fetus vor der 34. SSW definiert. Gründe dafür können eine schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz sein. Zu den allgemein anerkannten Merkmalen einer Plazentainsuffizienz gehören: Eine auffällige Doppler-Ultraschallmessung in der Arteria umbilicalis, ein Oligohydramnion (Amniotischer Flüssigkeitsindex beträgt unter 5 cm) und ein postnatales Gewicht unterhalb der 10. Perzentile. (10, 11) Die dritte geburtshilfliche Komplikation wird durch habituelle Aborte gebildet. Es kommt dabei zu mindestens 3 aufeinanderfolgenden, nicht erklärbaren Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche. Dabei müssen anatomische

Abnormalitäten mütterlicher Seite, chromosomale Störungen beider Elternteile und hormonelle Ursachen ausgeschlossen werden. (10)

Wie bereits in Kapitel 1.2.4 erwähnt, existieren auch einige klinische Manifestationen, die nicht in die Sapporo Kriterien aufgenommen wurden, obwohl deren Assoziation mit APS zweifellos anerkannt wurde. Begründet wurde dies mit einer dadurch entstehenden Verringerung der diagnostischen Spezifität. (10) Zur Vollständigkeit werden sie in Tabelle 1 aufgelistet. (39)

Atypische Manifestationen des APS
Hämatologie
<ul style="list-style-type: none">• Thrombozytopenie• Hämolytische Anämie
Renal
<ul style="list-style-type: none">• Akute thrombotische Mikroangiopathie• Chronische gefäßverschießende Läsionen
Kardial
<ul style="list-style-type: none">• Libmann-Sacks Endokarditis• Diastolische Dysfunktion
Dermatologisch
<ul style="list-style-type: none">• Livedo Reticularis• Livedovaskulopathie
Neurologie
<ul style="list-style-type: none">• Demenz• Migräne• Transverse Myelitis• Chorea (39)

Tabelle 4: Atypische Manifestationen des APS

1.6 Pathophysiologie der Komplikationen des APS

Bisher konnte die genauen Pathomechanismen des APS noch nicht gänzlich geklärt werden. Derzeit gilt als wahrscheinlichste Hypothese, das „Two Hit Modell“. (95)

1.6.1 Two Hit Model

Obwohl die aPL dauerhaft im Körper einer erkrankten Person zirkulieren, kommt es nur gelegentlich zum Auftreten von Komplikationen wie beispielsweise einer Thrombose. Dieser Fakt führte zu der Vermutung, dass das alleinige Vorliegen von Autoantikörpern nicht genug ist, um klinische Symptome zu provozieren, sondern sekundäre Faktoren bzw.

Trigger dafür nötig sind. Dadurch wurde das „Two Hit Model“, zu Deutsch „Zwei-Treffer-Modell“, entwickelt. (95)

Antiphospholipid-Antikörper aktivieren die Zellen nicht komplett, sondern machen sie nur sensitiver für andere Trigger bzw. setzen den Schwellenwert für die Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten herab („first-hit“). (65) Dies führt vermutlich zu einer Veränderung des hämostatischen Gleichgewichtes, was zu einer erhöhten Thrombosegefahr führt. Das hämostatische Gleichgewicht bezieht sich auf das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, das normalerweise die Bildung von Thrombosen verhindert. Sekundäre Trigger (der „second-hit“) können zum Beispiel inflammatorische Faktoren (wie eine begleitende Bindegewebserkrankung oder ein SLE-Schub), eine Infektion, ein Trauma oder auch nicht-immunologische prokoagulierende Faktoren (z.B. das Einnehmen von östrogenhaltigen Verhütungsmitteln) sein. (95)

Vor allem bei vaskulären Ereignissen ist ein „second-hit“ relevant, beim geburtshilflichen Antiphospholipid-Syndrom konnte bisher keine Relevanz gezeigt werden. (96)

1.6.2 Thromboseinduzierende Mechanismen

Thrombosen können über verschiedene metabolische Pfade in Arterien, Venen oder den kleinen Blutgefäßen entstehen. Einige dieser Mechanismen würden den prothrombotischen Effekt von Antiphospholipid-Antikörpern erklären, jedoch konnte bislang noch keiner wissenschaftlich bestätigt werden. (15) Am wahrscheinlichsten ist es, dass nicht nur ein Weg zur Entstehung einer akuten Thrombose führt, sondern die Pathogenese multifaktoriell ist. Möglichkeiten dafür stellen z.B. die erhöhte Produktion von Faktor III (auch Gewebefaktor genannt) an Monozyten und Endothelzellen, eine Aktivierte-Protein-C-Resistenz, direkte Thrombozytenaktivierung, oder erhöhte Faktor XI Spiegel dar. (64, 97, 98) Auf deren genaue pathogene Wirkung wird in den nächsten Unterkapiteln eingegangen.

Für die Forschung an der Pathogenese der Antiphospholipid-Antikörper wird viel an Tierstudien gearbeitet, vor allem mit Mäusen. Sie stellen ein gutes Modell für die menschliche Situation dar, da die Epitope, wogegen sich die α_2 GPI Antikörper richten, bei Menschen genau identifiziert werden konnten und in identer Form in Mäusen nachgewiesen wurden. So ließ sich beispielsweise in Tierstudien beweisen, dass anti- β_2 -Glykoprotein-I Antikörper stark thrombotisch wirken. (99)

Auch für den Autoantikörper Anticardiolipin wurden Versuche an Mäusen durchgeführt. Dabei gab es Hinweise, dass Anticardiolipin auch unabhängig von β 2GPI und Prothrombin das Thromboserisiko steigern kann. Der Beweis, dass aCL ohne jegliche Co-faktoren an Phospholipide binden können ist jedoch bis heute noch nicht gelungen. (100)

Resultate, welche für die Hypothese der „Two Hit“ Thrombogenese sprechen, konnten ebenfalls in einer Tierstudie gefunden werden. Es wurden dabei aPL in Mäuse, Ratten und Hamster appliziert, ohne dass es danach zu spontanen thrombotischen Ereignissen kam. Wenn es jedoch zu einem zweiten Trigger in Form einer Gefäßschädigung kam, war die thrombotische Antwort im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Kontrollantikörpern eindeutig erhöht. (101-103)

Einen möglichen zweiten Treffer („second hit“) in diesem Model, könnte oxidativer Stress darstellen. Dieser könnte beispielsweise exogen durch Rauchen im Körper ausgelöst werden und beeinflusst dann das vaskuläre endotheliale Milieu in Richtung eines prothrombotischen Phänotyps. Das bedeutet, dass oxidativer Stress die Ausschüttung von Annexin A2, einem Endotheloberflächen Rezeptor für β 2-Glykoprotein I, steigern kann und so die Thromboseentstehung erleichtert. (4, 104, 105)

Patient*innen mit APS besitzen auch signifikant niedrigere Level der freien Thiolform von β 2GPI, was protektiv auf das Endothel wirkt und so als Puffer gegen oxidativen Stress dient. (106, 107)

Aktivierung von Plättchen, Monozyten und Endothelzellen

Welche Zelltypen den Hauptangriffspunkt der aPL darstellen, konnte noch nicht genau erforscht werden. Der aktuelle Wissensstand zeigt aber, dass der a β 2GPI Antikörper an das Protein β 2GPI an Zelloberflächen von Blutplättchen, Monozyten und Endothelzellen bindet und diese so aktiviert. Je nach aktiviertem Zelltyp werden dann spezifische Aktivierungsmarker ausgeschüttet, welche auf die Blutgerinnung Einfluss nehmen können. (15)

In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass es nach anti- β 2-Glykoprotein-I Applikation in Mäusen zu einer vermehrten Ausschüttung von Gewebefaktor (Faktor III) aus Monozyten gekommen ist. Faktor III ist in weiterer Folge für die Aktivierung der Gerinnungskaskade verantwortlich. (108)

Der Prozess um die Zellaktivierung ist sehr komplex, wobei die derzeitige Hypothese

lautet, dass α 2GPI an den Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2), Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4), Annexin A2 oder an das LDL-bezogene Protein 8 bindet. (109)

In einer anderen Studie wurde vermutet, dass das β 2-Glykoprotein-I auch mit dem Von-Willebrand-Rezeptor, Glykoprotein Ib α und dem ApoE Rezeptor 2 interagieren kann. Dieser Vorgang würde es dem Plasmaprotein ermöglichen, die zwei Rezeptoren miteinander zu verlinken, was zu einer möglichen Plättchenaktivierung, sowie Thromboxan A2 Ausschüttung führen würde. Thromboxan A2 kann in Folge zu einer Thrombozytenaggregation führen. (110, 111)

Aktivierte-Protein-C-Resistenz

Die normale Funktion von Protein C liegt in der Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, wodurch die Fibrinolyse eingeleitet wird. Liegt nun eine Aktivierte-Protein-C-Resistenz (APC-Resistenz) vor, ist diese Fähigkeit eingeschränkt und es kommt zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes. In-vitro konnte bislang beobachtet werden, dass vorliegende aPL eine APC-Resistenz induzieren können. Dabei konkurrieren aPL und das aktivierte Protein C um die Bindungsstellen an Phospholipiden. Dadurch hat Protein C weniger Zugang zu den Substraten und es wird eine relative Resistenz erzeugt. (7)

Auch Dahlback fand in seiner Studie aus 2004 eine starke Assoziation zwischen der APC-Resistenz und dem Auftreten von venösen Thromboembolien. (112)

Ob diese in-vitro beobachteten Veränderungen auch in-vivo stattfinden ist noch unklar und wird fortlaufend an Tiermodellen erforscht. (7)

Gewebefaktor (Faktor III)

Der Gewebefaktor, oder auch Faktor III genannt, gehört zum extrinsischen System der Blutgerinnung und befindet sich im subendothelialen Gewebe auf Zellmembranen oder in seiner inaktiven Form als Mikropartikel. (113)

Im Falle einer Gefäßschädigung wird Phosphatidylserin durch den Gewebefaktor aktiviert und kann an Faktor VIIa binden. Das hat zur Folge, dass Faktor IX und X aktiv werden und es in weiterer Folge zu Thromboembolien kommen kann. (113) Die Bedeutung des Gewebefaktors bei der Pathogenese des APS wird durch Ergebnisse von in-vitro und in-vivo Studien an Mäusen bestätigt. (114, 115)

Komplement Aktivierung

Antiphospholipid-Antikörper haben nicht nur auf die Gerinnungskaskade Einfluss, sondern können auch auf das Komplementsystem einwirken. (7) Hinweise, dass das Komplementsystem einen Teil zur Pathogenese von Thrombosen beim APS beiträgt, konnten in einer weiteren Tierstudie von Pierangeli et al. gezeigt werden. Dabei wurde beobachtet, dass Mäuse, welche einen Mangel an den Komplementfaktoren C3, C5 und C6 hatten, nach aPL-Infusion eine wesentlich geringere Thromboserate aufwiesen als die Kontrollgruppe. (116)

Wenn ein Antiphospholipid-Antikörper das Komplementsystem aktiviert, wird C5 generiert, das in der Lage ist an Neutrophile zu binden. Durch diesen Reiz wird Gewebefaktor ausgeschüttet, welcher, wie im vorherigen Unterpunkt beschrieben, zu einer Hyperkoagulabilität im Blut führt. (117)

Basierend auf den Ergebnissen einer weiteren Studie an Mäusen kann die Hemmung von C3 und C5 als möglicher Therapieansatz für das OAPS genutzt werden. (118, 119) Einzelne Fallberichte dokumentieren den erfolgreichen Einsatz von Eculizumab, einem C5 Inhibitor, um am Menschen eine APS-assoziierte thrombotische Mikroangiopathie oder ein akutes CAPS zu behandeln. (120)

Faktor XI

Generell gilt, auch bei nicht an APS erkrankten Menschen, das Vorliegen von erhöhten Faktor XI Spiegeln als Prädispositionsfaktor für venöse Thrombosen und Insulte. (4, 121)

Faktor XI ist ein Proenzym, welches durch Faktor XIIa oder Thrombin in seine aktive Form gespalten werden muss, um wirksam zu werden. So kann Faktor XI den Faktor IX in der Gerinnungskaskade aktivieren. (122)

In Forschungen konnte eine Verbindung zwischen dem Gerinnungsfaktor und dem Antiphospholipid-Syndrom gezogen werden. Giannakopoulos et al. fand 2012 heraus, dass APS-Patient*innen höhere Faktor XI Level aufweisen als die alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppen. (123) Außerdem konnte auch festgestellt werden, dass die Hemmung von Faktor XI einen Schutz vor Thrombosen bietet, ohne gleichzeitig zu einem erhöhten Blutungsrisiko zu führen. (124)

Annexin A5

Eine weitere Hypothese über die Pathophysiologie der Thrombosen beim APS inkludiert Annexin A5. Es bindet physiologischerweise im Körper an Phosphatidylserin-Oberflächen und formt auf diese Weise eine Art Schutzschild um den Komplex. Dadurch wird die prokoagulative Wirkung von PS inhibiert. (125)

In-vitro konnte gezeigt werden, dass ein anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörper - β 2GPI Komplex dieses Schutzschild zerstört, wodurch PS wieder freigelegt wird und so seine thrombotische Wirkung entfalten kann. (126)

Die Gabe von Hydroxychloroquin konnte die Autoantikörper-medierte Thrombosehäufigkeit in einem Mäuse Modell verringern, indem es die Immunkomplexe daran hindert an die Annexin A5 Matrix zu binden. (127, 128)

Gesteigerter oxidativer Stress

Bei Patient*innen mit APS konnten erhöhte Zeichen für oxidativen Stress nachgewiesen werden. Sie wiesen erhöhte 8-epi-Prostaglandin-F Werte auf, welches ein Marker für die Lipidoxidation ist, und erniedrigte Werte des wichtigen Antioxidans, Paraoxonase, welches in Verbindung mit LDL steht. (4) Oxidativer Stress wirkt sich auf molekularer Ebene auf das Protein β 2GPI aus und kann zu Veränderungen in dessen Struktur führen.

Grundsätzlich kann β 2GPI in zwei unterschiedlichen Formen vorliegen: In einer freien Thiol-Form, welche physiologischerweise überwiegt, und einer oxidierten Form. Während das freie β 2GPI protektiv gegen Zellschäden und oxidativen Stress wirkt, können anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörper besser an die oxidierte Form binden und so weitere pathologische Prozesse einleiten. (4, 129)

APS-Patient*innen weisen erhöhte Level von oxidiertem β sGPI und erniedrigte Level der freien Thiol-Form auf. (129) Dreifach positive Patient*innen zeigen gegenüber einfach und zweifach positiven Patient*innen die höchsten Spiegel der oxidierten Form. (4)

1.6.3 Schwangerschaftskomplikationen

Bis vor kurzem wurde angenommen, dass alle geburtshilflichen Komplikationen durch Thrombosen und Infarkte in der Plazenta entstehen. Mittlerweile konnte festgestellt werden, dass auch chronische inflammatorische Prozesse und eine gesteigerte Aktivierung

des Komplementsystems eine wichtige Rolle in der Pathogenese des OAPS spielen. (22, 23)

Wie genau diese zwei Pathologien mit dem APS zusammenhängen, ist aber weiterhin unklar. Sicher ist nur, dass die maternale, sowie fetale Seite in die Pathophysiologie involviert ist. Dabei kommt es zum Beispiel zu einer abnormen Trophoblasten-Invasion und Angiogenese. Weiters können auch die Dezidua sowie die endometriale Endothelzellen betroffen sein, was zu einer gestörten Implantation, Plazentation und embryonalen Entwicklung führt. (130-132)

Die Pathogenese in der Frühschwangerschaft unterscheidet sich von der Morbidität in der Spätschwangerschaft. (133) Im ersten Trimester kommt es eher zu Fehlgeburten aufgrund des hemmenden Effekts der aPL auf die Proliferation von Trophoblasten. Die Spätmanifestationen, wie Präeklampsie, eine intrauterine Wachstumsretardierung oder Stillgeburten stellen eher die Konsequenz einer Plazenta Dysfunktion oder Insuffizienz dar. Diese kann durch Versagen der extravillösen Trophoblasten bei der adäquaten Umgestaltung der Spiralarterien entstehen. Das würde folglich zu einem reduzierten mütterlichen Blutfluss zur Plazenta und einer hypoxischen Schädigung des Fötus durch unzureichende Nährstoffzufuhr führen. Außerdem kann ein schneller und unter zu hohem Druck stehender Blutfluss die Plazenta schädigen. (134, 135) Antiphospholipid-Antikörper können, neben dem Einfluss auf die Trophoblasten Proliferation, auch Entzündungen am Mutter-Fetus-Interface auslösen, was gemeinsam zu einer gestörten Plazentation führen kann. (7)

Die Pathophysiologie der Thrombusentstehung bei APS wurde im vorherigen Kapitel ausführlich behandelt, weswegen in den folgenden Unterpunkten nur der Einfluss der aPL auf die Trophoblasten und das Entstehen von Inflammationen bei Schwangerschaften beschrieben wird.

Proliferation und Migration von Trophoblasten

Trophoblasten sind die Zellen, die den äußersten Teil der Blastozyste ausmachen, der später benötigt wird, um den heranwachsenden Embryo zu ernähren. Das Trophoblast ist aus zwei Schichten aufgebaut, den inneren Zytotrophoblasten und den äußeren Synziotrophoblasten. Für die physiologische Invasion der Trophoblasten gelten Integrine und Cadherine als wichtige Kofaktoren. (136)

Wichtig für die Pathogenese mit aPL ist der Fakt, dass Trophoblasten und maternale Dezidualendothelzellen an ihrer Oberfläche β 2-Glykoprotein I ausschütten. (137) Die Autoantikörper können über die Bindestelle in der Domäne 5 von β 2GPI an diese Plasmaproteine binden und so die frühe Trophoblasten Differenzierung, Reifung und Invasion stören, sowie die Produktion von humanem Chorion Gonadotropin (hCG) senken.

Bei in-vitro Studien konnte die Hypothese bestätigt werden, dass aPL die Trophoblasten Migration verhindern. Zusätzlich wurde festgestellt, dass ihr Vorkommen die Sekretion von Trophoblasten antiangiogenese löslichem Endoglin steigern und die Interaktionen zwischen Endothel und Trophoblast unterbrechen kann. (7, 138, 139) Diese Effekte werden durch LRP8 vermittelt. Die Verbindung von LRP8- und APS-assoziierten Aborten und intrauteriner Wachstumsretardierung konnte sogar schon in-vivo bestätigt werden. (140)

Die häufigste histologische Abnormalität, die bei Untersuchungen nach einem frühen Abort gefunden werden konnten, war eine gestörte endovaskuläre Trophoblasten Invasion. Das spricht auch für die These, dass die Hauptursache von APS-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen keine intervillösen Thrombosen ist. (141)

Entzündung und Aktivierung des Komplementsystems

Bei einer normalen, gesunden Schwangerschaft wird das maternale Immunsystem umgewandelt, um eine Abstoßungsreaktion der Feto-Plazentalen Einheit zu verhindern, denn akute Entzündungsreaktionen begünstigen negative Schwangerschaftsergebnisse. (142) Dadurch ist auch die Komplement-vermittelte Immunabwehr während einer Schwangerschaft physiologisch supprimiert, um die Chance auf eine lebensfähige Geburt zu steigern. Dieser Prozess wird durch Proteine inhibiert, die von Trophoblasten produziert werden. (143)

Wenn Antiphospholipid-Antikörper an Trophoblasten binden, so werden weniger dieser Proteine ausgeschüttet und somit die Komplement Aktivierung gefördert. (141) Außerdem werden durch die Autoantikörper die Neutrophilen Granulozyten stimuliert. Gemeinsam stellen diese zwei Pathologien eine wesentliche Ursache für das Entstehen von Plazenta Insuffizienzen, Fehlgeburten, und intrauterinen Wachstumsretardierungen dar. (144)

Wenn das Komplementsystem aktiviert wird, stimuliert es durch vermehrte Interaktion zwischen C5 und dem C5 Rezeptor die Freisetzung von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)

und „Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1“ (sVEGFR-1). Beide Faktoren sind mit einer gestörten Plazentation und der Entwicklung einer Präeklampsie assoziiert. (145-147) TNF α zeigt direkte schädliche Wirkungen auf Trophoblasten und sorgt indirekt für ein konstantes inflammatorisches Milieu. In Tierstudien zeigten sich durch eine Blockade von TNF α deutlich weniger Schwangerschaftskomplikationen. (57, 148)

Weitere Studien an Mäusen konnten die Theorie belegen, dass das Komplementsystem eine wichtige Rolle bei der Entstehung von APS-bedingten Schwangerschaftskomplikationen spielt. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass schwangere Mäuse, welche ein Defizit an Komplementfaktoren aufwiesen oder mit Komplementinhibitoren behandelt wurden, resistent gegen fetale Schädigungen durch aPL waren. (119) Weiters zeigte eine andere Studie, in der Mäuse mit C3 und C5 Inhibitoren behandelt wurden, deutlich weniger Aborte und IUGR auftraten. (141)

Zudem wurde in in-vitro Studien entdeckt, dass anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörper die vermehrte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen (IL-1, IL-7 und IL-8) fördern, wenn sie im ersten Trimester an Trophoblasten binden. (144)

Infertilität

Es wurden auch Hypothesen erstellt, dass aPL nicht nur auf eine bestehende Schwangerschaft Einfluss haben, sondern auch auf die primäre Sterilität. Dabei kommt es trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr und Verzicht auf sämtliche Verhütungsmethoden innerhalb von mindestens einem Jahr zu keiner Schwangerschaft. (149)

Es wird vermutet, dass Antiphospholipid-Antikörper Wechselwirkungen mit den Oozyten haben oder sich direkt gegen die Dezidualisierung richten. Durch die aPL wird also die Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation gestört und das Eintreten einer Schwangerschaft verhindert. Für das Bestehen dieses pathophysiologischen Vorganges spricht eine Studie, bei der Mäuse mit vorliegenden aPL Nekrosen in ihrer Dezidua aufwiesen. Es wird außerdem vermutet, dass eine Aktivierung des Komplementsystems nicht nur während der Schwangerschaft zu Komplikationen führen kann, sondern durch das entzündliche Milieu auch zu Infertilität. (149-152)

Eine weitere Hypothese, die für den Zusammenhang von aPL und Unfruchtbarkeit spricht, besagt, dass die Autoantikörper die Angiogenese im Endometrium hemmen und so das Fortbestehen der Schwangerschaft erschweren. (153)

Allerdings erfordert es noch sehr viel weitere Forschung auf diesem Gebiet, um die Pathologien genauer zu erklären.

1.7 Therapie

1.7.1 Antithrombotische Therapie

Je nachdem ob es sich um eine primäre (APS-Patient*innen ohne vorausgegangene thrombotische Ereignisse) oder eine sekundäre Thrombophylaxe (APS-Patient*innen mit thrombotischem Ereignis in der Vorgeschichte) handelt, werden in den Richtlinien unterschiedliche Therapieschemata empfohlen. (154)

Grundsätzlich sollte immer eine strikte Kontrolle und gegebenenfalls Ausschaltung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Adipositas oder Bewegungsmangel erfolgen. Während Hochrisikosituationen für das Auftreten von Thrombosen (z.B. bei Operationen, Immobilisation oder Postpartum) ist eine prophylaktische Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) empfohlen. (155)

Bei Patient*innen mit mindestens einer venösen Thrombose in deren Vorgeschichte, wird zu einer antikoagulativen Therapie mit anfänglich unfraktioniertem Heparin (UFH), gefolgt von einer langfristigen Vitamin K-Antagonisten (VKA) Gabe geraten. Der Ziel INR („International Normalized Ratio“) liegt dabei zwischen 2.0 bis 3.0. Haben APS-Betroffene jedoch eine arterielle Thrombose durchgemacht, sollte der Ziel INR zwischen 3.0 und 4.0 eingestellt werden, oder eine kombinierte Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen. (156, 157)

Wird keine Therapie eingenommen, oder diese nur unregelmäßig, besteht ein Risiko zwischen 52% und 69% für eine erneute Thrombose innerhalb von fünf Jahren. (158)

Vorläufige Daten haben gezeigt, dass bei der Gabe von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKS) eine hohe Rate an rezidivierenden Thrombosen auftritt, weshalb von deren Einsatz abgeraten wird. In seltenen Fällen können bei therapierefraktären Patient*innen oder beim CAPS auch immunmodulierende Medikamente, Immunsuppressoren und Komplementinhibitoren therapeutisch eingesetzt werden. (24)

Bei APS-Betroffenen mit SLE werden Acetylsalizylsäure und Hydroxychloroquin (HCQ) als Dauertherapie empfohlen. HCQ zeigte in Studien eine antithrombotische Wirkung durch Hemmung der Thrombozyten und es reduzierte die Wirkung von $\alpha 2$ GPI an Phospholipid-Oberflächen. Außerdem konnte eine Reduktion der aPL-Titer nachgewiesen werden. (154)

Während einer Schwangerschaft wird zur Verhinderung von Thrombosen Aspirin und niedermolekulares Heparin (NMH) eingesetzt, denn NMH kann im Gegensatz zu VKA und DOAKs die Plazentaschranke nicht passieren. Schwangere mit vorausgegangen venösen Thrombosen erhalten meist eine mittel- bis hochdosierte Antikoagulation mit NMH als Prävention, während bei arteriellen Thrombosen die Therapie in einer höheren Dosierung erfolgt. Postpartum kann, bei weiterhin bestehendem Thromboserisiko, die Therapie weitergeführt oder wieder auf VKA umgestellt werden. VKA und Heparine sind beide während dem Stillen zugelassen. (24)

1.7.2 Therapiemanagement bei Schwangerschaften

Voraussetzung für ein optimales Management vor, sowie während einer Schwangerschaft, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkolog*innen, Rheumatolog*innen und Hämatolog*innen (24)

Präkonzeptionelle Beratung

Gemäß der Empfehlungen der „European League against Rheumatism“ (EULAR) wird jeder APS und/oder SLE positiven Frau zu einer Beratung bezüglich der Familienplanung geraten. Dabei sollen spezifische Risikofaktoren erhoben und das weitere Management besprochen werden. (159) Hat eine Frau bereits unter persistierend positiven aPL bereits ein gesundes Kind zur Welt gebracht, ist das Outcome weiterer Schwangerschaften mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr gut und sie bedarf weniger strikter Kontrollen. Im Gegensatz dazu haben Frauen mit HELLP Syndrom, Frühgeburten in der 24. SSW, und wiederholten Insulten in der Vorgeschichte trotz der Einnahme der Standardtherapie in der Schwangerschaft ein sehr hohes Risiko für Komplikationen bei zukünftigen Schwangerschaften. Das Risiko für das erneute Auftreten eines HELLP Syndroms wäre deutlich erhöht, gleichzeitig liegt das Risiko für einen erneuten Insult bei etwa 5%. (24)

Patientinnen, welche innerhalb der letzten drei Monaten ein thromboembolisches Ereignis durchgemacht haben und/oder an einem unkontrollierbaren Hypertonus leiden, sollten ermutigt werden, eine Familienplanung aufzuschieben. (16, 156)

Bramham et al. zeigten in einer Studie, die 83 Schwangerschaften bei 67 Frauen untersuchte, dass Frauen mit Thrombosen in der Vorgeschichte ein schlechteres neonatales Outcome, mehr Frühgeburten und fetale Wachstumsrestriktionen aufwiesen als Frauen mit habituellen Aborten in deren Krankengeschichte. (160)

Ein weiteres Ziel des Beratungsgesprächs sollte die Optimierung der Medikation sein. Allen Frauen wird eine präkonzeptionelle Einnahme von 400 µg Folsäure empfohlen. Bei Bedarf soll eine Therapie mit Acetylsalizylsäure und NMH besprochen werden. (24) Es wird in einigen Studien empfohlen, die Einnahme von Aspirin bereits vor der Empfängnis zu starten. Dies könnte positiven Wirkungen auf die frühen Stadien der Implantation haben. (154) VKA sollen unbedingt nach dem ersten positiven Schwangerschaftstest abgesetzt werden. (24)

Antenatale Betreuung

Standardgemäß ist bei Schwangeren mit APS eine Therapie aus Aspirin (100 – 150mg pro Tag) und NMH oder UFH (5000 IE) bereits ab der Frühschwangerschaft indiziert. (24) Der Therapiestart sollte möglichst bereits zu Beginn der Schwangerschaft erfolgen, um Pathologien der Schwangerschaftsentwicklung zu verhindern. Das niedermolekulare Heparin sollte zwei Mal täglich verabreicht werden um einen „24 Stunden Schutz“ der Plazenta zu erlangen. Die Dosierung des NMH, ob prophylaktische oder therapeutische Dosis, ist abhängig davon, ob die Frau bereits eine Thrombose hat bzw. hatte. (161)

Rai et al. zeigten, dass die Rate an Lebendgeburten unter einer Kombinationstherapie von Aspirin und NMH deutlich höher war als unter einer alleinigen Aspirin Therapie (71% versus 42%). (162) Allerdings gibt es auch Studien, in denen keine Unterschiede des Outcomes zwischen einer Mono- oder Kombinationstherapie gezeigt werden konnten. Dort zeigten beide Therapiepfade eine Lebendgeburtenrate von 80%. (163, 164) Daher wird derzeit diskutiert, ob die Empfehlung gelten soll, OAPS primär mit Aspirin allein zu therapieren und nur gegebenenfalls mit einem UFH zu kombinieren, wenn die Monotherapie mit einem Schwangerschaftsverlust verbunden ist. Vor kurzem veröffentlichte Daten unterstützen diesen Therapieansatz. (7, 165)

Bei bekanntem OAPS sollten während der gesamten Schwangerschaft regelmäßige Kontrollen bis zur 24. SSW im Abstand von vier Wochen, danach alle zwei Wochen, an einer Spezialambulanz erfolgen. Dabei sollten Wachstumskontrollen des Föten mittels Dopplersonographie der kindlichen Gefäße, sowie der maternalen Arteriae uterinae erfolgen und mögliche Zeichen einer Präeklampsie beobachtet werden. (166) Eine niedrige Flussgeschwindigkeit in den Aa. Uterinae in der Dopplersonographie kann auf eine Entwicklung einer Plazentainsuffizienz und/oder einer Präeklampsie hinweisen. (167) In einer Prospektiven Studie mit 100 Schwangerschaften konnte gezeigt werden, dass die Dopplersonographie der beste Prädiktor für das Schwangerschafts-Outcome bei SLE und/oder APS-Patientinnen ist. (168)

Bei normaler fetaler Entwicklung, einem unauffälligem Schwangerschaftsverlauf und keinen vorliegenden Kontraindikationen kann eine vaginale Entbindung angestrebt werden. (169)

Postpartale Therapie

Nach der Geburt sollte die Antikoagulation, je nach individuellem Thromboserisiko, für zwei bis sechs Wochen fortgesetzt werden, da postpartal ein allgemein erhöhtes Risiko vorliegt. Im Vergleich mit gesunden Frauen haben an APS erkrankte Frauen ein höheres Risiko für Thrombosen, sogar trotz Antikoagulation. (24) Die Patientinnen können entweder weiter auf Heparin geführt werden oder auf Aspirin oder VKA umgestellt werden. Alle Substanzen können während der Stillzeit gegeben werden. (170)

1.7.3 Neue Therapieansätze

Durch die Standardtherapie mit Aspirin und NMH konnte die Lebendgeburtenrate zwar auf über 70% gehoben werden, das bedeutet aber, dass trotzdem noch 30% aller Frauen mit OAPS Komplikationen in ihrer Schwangerschaft durchmachen. Deshalb wird derzeit an neuen Therapieansätzen geforscht. (24)

Eine zusätzliche Einnahme von einem niedrigdosierten Steroid (Prednisolon 10mg) bis zur 12. Schwangerschaftswoche zeigte vor allem bei Aborten im ersten Trimester und therapierefraktärem OAPS eine gute Wirkung. Es wird dadurch vermutlich die Trophoblasteninvasion gehemmt und die Plazentation verbessert. (171)

Der Einsatz von Pravastatin (20mg) zeigte in Studien eine Reduktion von Präeklampsie, Hypertonie und Proteinurie, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne additives Statin zur Standardtherapie. Zusätzlich blieb unter zusätzlichem Pravastatin die Plazentaperfusion stabil. (172) Jedoch ist trotz guter Ergebnisse die Einnahme von Statinen während einer Schwangerschaft kontraindiziert, weshalb die Gabe nur nach ausführlicher Aufklärung der Schwangeren als „off-label“ gegeben werden darf. (169)

Der Einsatz des Immunmodulators HCQ zeigte nicht nur positive Effekte beim Einsatz bei Thrombosen bei Patient*innen mit APS und SLE, sondern scheint auch die Rate an APS-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen zu reduzieren. (24) Mekinian et al. wiesen in einer retrospektiven Kohortenstudie nach, dass bei 30 APS-Patientinnen mit insgesamt 35 Schwangerschaften die Frühabortrate von 81% auf 19% unter HCQ-Gabe reduziert werden konnte. Auch die Anzahl der Lebendgeburtenrate konnte verbessert werden. (173) Eine weitere Studie zeigte, dass mit HCQ die Schwangerschaftsdauer von durchschnittlich 21,5 auf 27,6 Wochen verlängert werden konnte und Spätaborte nach der 10. SSW deutlich verringert werden konnten. Außerdem waren Komplikationen einer Plazentainsuffizienz (Präeklampsie, Eklampsie, IUGR) weniger häufig. Weitere prospektive Studienergebnisse werden derzeit erwartet. (24)

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen zeigt laut Literatur derzeit kaum Hinweise auf einen Benefit in der Therapie des OAPS. (171)

2. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der Nummer: 33-524 genehmigt wurde.

Nach der Ausarbeitung des Konzeptes zusammen mit Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. Mayer-Pickel erfolgte eine schlagwortbezogene Literaturrecherche zum Antiphospholipid-Syndrom. Anschließend wurden die krankheitsrelevanten Parameter der Patientinnen der retrospektiven Studie erhoben und statistisch ausgewertet.

2.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 48 Frauen in die Studie eingeschlossen, welche im Rahmen einer bestehenden oder geplanten Schwangerschaft auf der geburtshilflichen Abteilung des Universitätsklinikums Graz in Behandlung waren. Der Zeitraum der erfassten Schwangerschaften reicht von 2003 bis 2020.

Einschlusskriterien

In die Studie wurden nur volljährige Patientinnen eingeschlossen, ein Höchstalter wurde nicht festgelegt. Das Studienkollektiv umfasste nur weibliche Personen, welche die Sydney Kriterien für ein APS erfüllten (Vorliegen von aPL und erfüllen von mindestens einem klinischen Kriterium) und mindestens eine Schwangerschaft durchgemacht haben. Das Outcome der Schwangerschaft, ob Lebendgeburt oder Abort, war dabei irrelevant.

Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patient*innen, welche nicht weiblich waren, die Sydney Kriterien nicht erfüllten oder keine Schwangerschaft durchgemacht haben.

2.2 Erhobene Daten

Die Daten der Studienteilnehmerinnen wurden auf einem Stand-PC mit Zugriffsbeschränkung aus dem elektronischen Kommunikations- und Krankenhausinformationsnetzwerk MEDOCS und PIA des Universitätsklinikums Graz erhoben. Die Verarbeitung der Daten erfolgte indirekt personenbezogen und unter strenger Pseudonymisierung. Auf die Originaldaten hatten nur berechnigte Personen Zugriff.

2.3 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden verschiedene Fachbücher aus dem Bestand der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, sowie Quellen aus der medizinischen Onlinedatenbank PubMed verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilung der Formen des Antiphospholipid-Syndroms nach Häufigkeit

Innerhalb der 48 Patientinnen befanden sich 19 mit primärem thrombotischen Antiphospholipid-Syndrom, 28 mit geburtshilflichem und 1 mit katastrophalem Antiphospholipid-Syndrom. Die Verteilung wird in Abbildung 1 dargestellt und ist in Prozent angegeben.

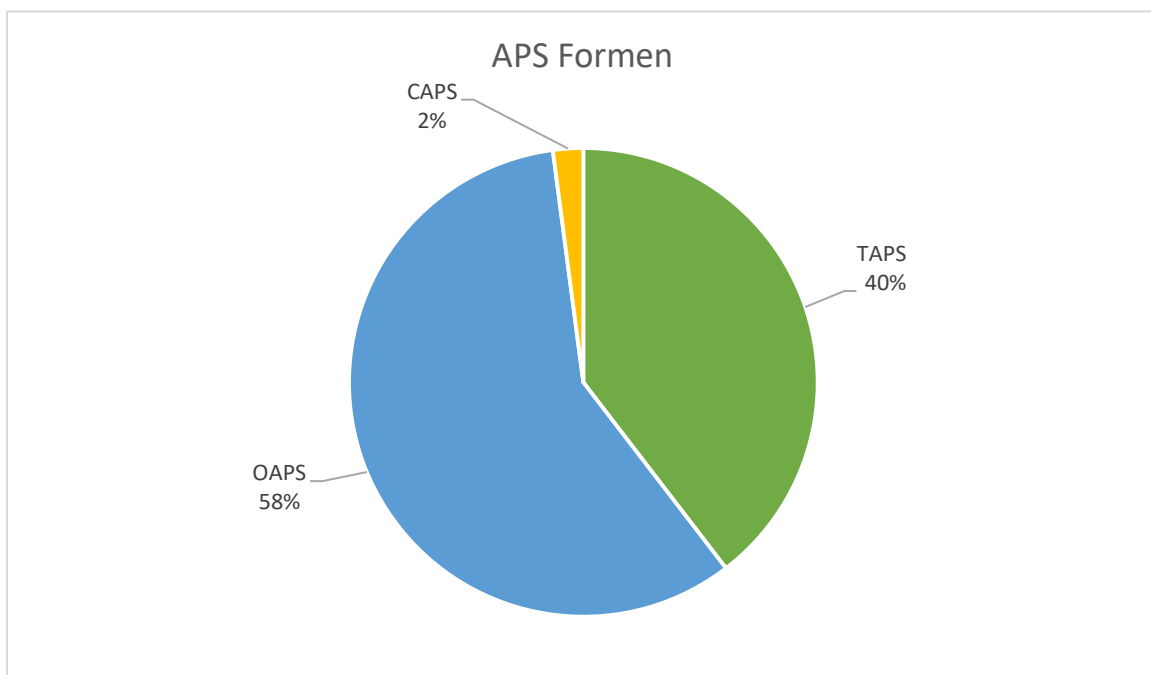


Abbildung 1: Verteilung der Formen des APS

3.2 Verteilung der Antikörperprofile nach Häufigkeit

Von den 48 Patientinnen waren 23 positiv für einen APS-Antikörper, wovon 18 das Lupus Antikoagulans, 4 den Anticardiolipin-Antikörper und eine den Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper aufwiesen.

12 der 48 Probandinnen waren „double“ positiv, wiesen also gleichzeitig 2 Antikörper auf. Insgesamt kamen 2 verschiedene Kombinationen vor: LA und ACA gemeinsam kam bei 3 Patientinnen vor, ACA und α 2GP-I traten gleichzeitig bei 9 Patientinnen auf.

Insgesamt 13 Patientinnen wiesen gleichzeitig alle drei Antikörper (LA, ACA, a β 2GP-I) auf.

Abbildung 2 stellt die Verteilung in absoluten Zahlen dar. Prozentuell gesehen wären 48% „single“ positiv, 25% „double“ positiv und 27% der Patientinnen „triple“ positiv.

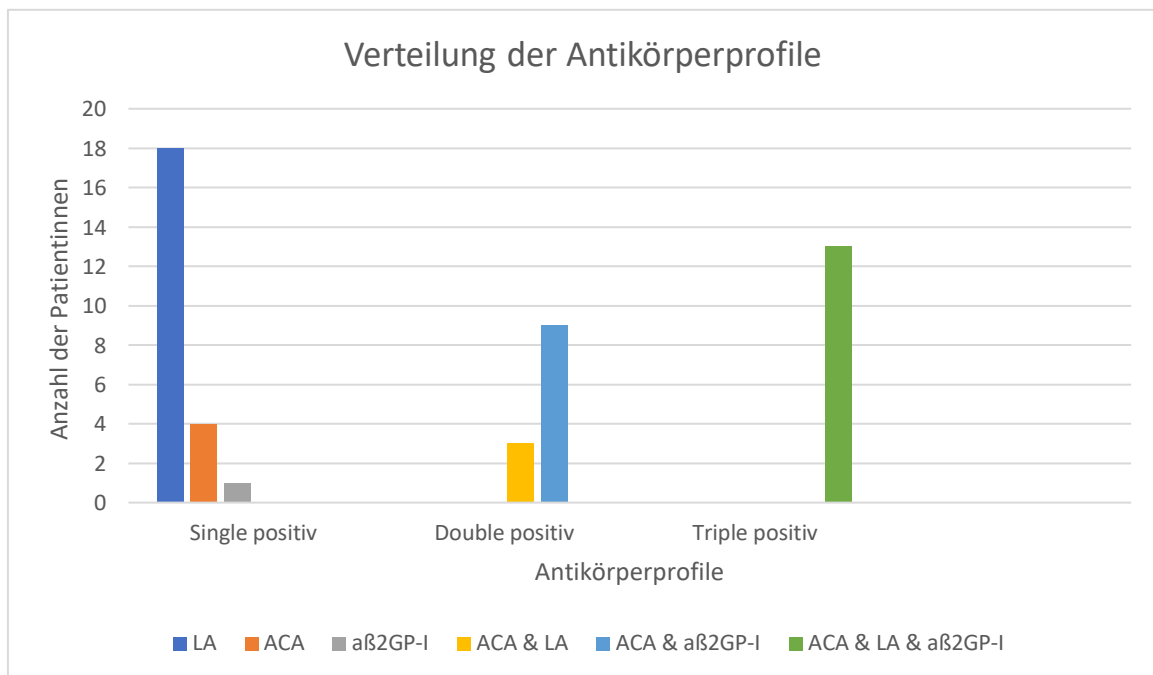


Abbildung 2 Verteilung der Antikörperprofile

3.3 Verteilung thrombotischer Ereignisse nach Häufigkeit

Insgesamt wiesen 24 von 48 APS-positiven Patientinnen thrombotische Ereignisse auf. Dabei kam es bei 13 Frauen zu einer tiefen Venenthrombose und bei 7 zu einer Pulmonalarterienembolie (PAE). Des Weiteren trat jeweils eine Sinusvenenthrombose, ein Mediainfarkt, eine Hirnblutung und eine Amaurosis fugax auf.

In der Abbildung 3 wird die Verteilung der Ereignisse in absoluten Zahlen dargestellt.

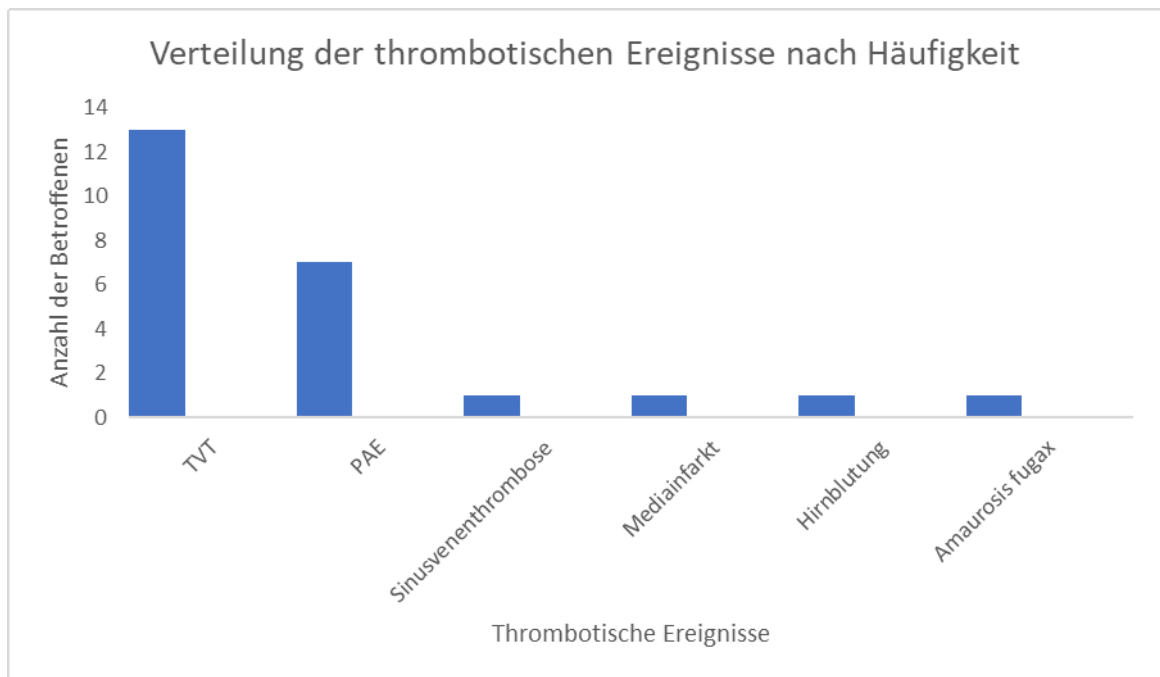


Abbildung 3: Verteilung der thrombotischen Ereignisse nach Häufigkeit

3.4 Verteilung geburtshilflicher Ereignisse nach Häufigkeit

Bei den beobachteten Frauen kam es zu verschiedenen geburtshilflichen Komplikationen. Das häufigste beobachtete Ereignis waren habituelle Aborte vor der 10.

Schwangerschaftswoche. Insgesamt wiesen 19 Frauen einen in ihrer Krankengeschichte auf und weitere 8 Patientinnen erlitten Spätaborte nach der 10. Schwangerschaftswoche.

Von den 48 Frauen wurden insgesamt 74 Schwangerschaften am Landeskrankenhaus Graz beobachtet. Dabei zeigten 16 Schwangerschaften eine IUGR in der Biometrie. Bei 6 Frauen kam es zu einer Präeklampsie und bei 11 Patientinnen zu einem HELLP Syndrom.

Bei 16 Schwangerschaften der 74 beobachteten kam es zu einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche.

In Abbildung 4 wird die Verteilung der aufgetretenen geburtshilflichen Ereignisse nach Häufigkeit in absoluten Zahlen dargestellt.

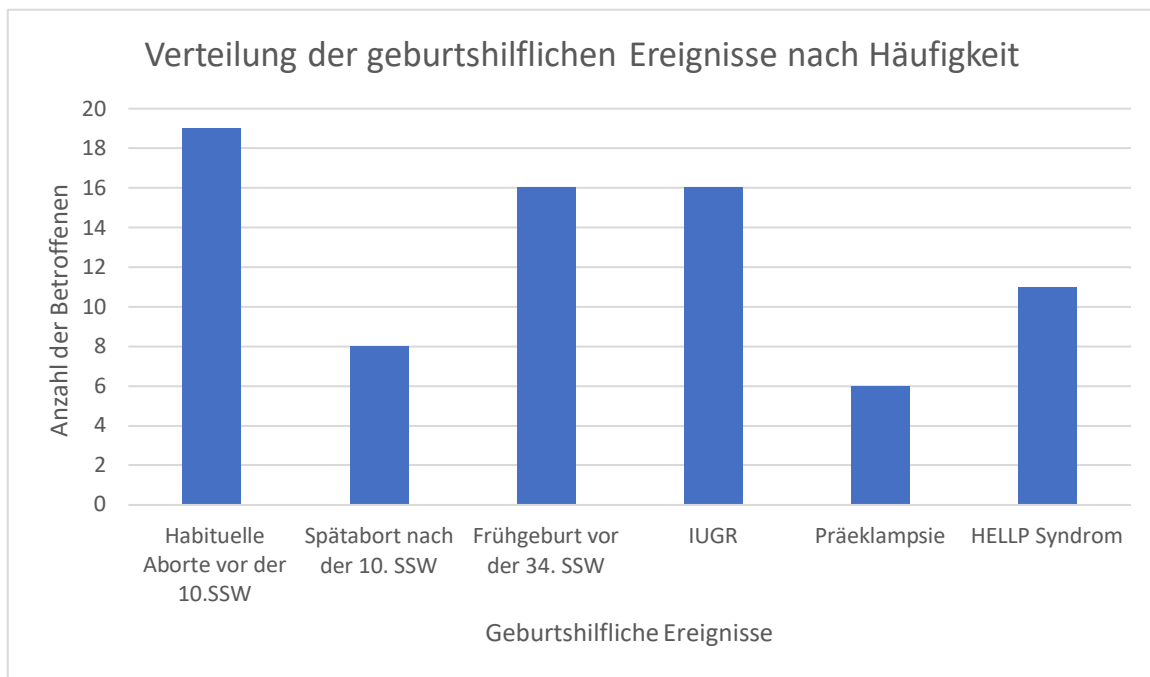


Abbildung 4 Verteilung der geburtshilflichen Ereignisse nach Häufigkeit

3.5 Verteilung der Komplikationen bei LA positiven Patientinnen nach Häufigkeit

Die Definitionen eines „Hochrisikoprofils“ bei APS-Patient*Innen variieren leicht, aber in der Regel umfassen sie alle das Vorhandensein von LA mit oder ohne hohe Titer von ACA oder aß2GP-I. Lupus Antikoagulans ist also am stärksten mit dem Risiko für Komplikationen assoziiert. (174)

Unter den insgesamt 18 Lupus Antikoagulans positiven Patientinnen waren die zwei häufigsten Komplikationen habituelle Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche und tiefe Venenthrombosen. Jeweils 6 Frauen erlitten eine der Komplikationen.

Das zweithäufigste geburtshilfliche Ereignis war das HELLP-Syndrom, welches bei insgesamt 5 Frauen auftrat.

4 der 18 Patientinnen erlitten eine Lungenembolie in ihrer Krankengeschichte, 3 eine Thrombozytopenie, 2 Frauen eine Präeklampsie und jeweils eine Frau einen Insult, einen Spätabort nach der 10. SSW und eine Sinusvenenthrombose.

In Abbildung 5 ist die Verteilung der Komplikationen in absoluten Zahlen dargestellt.

Eine Patientin, welche an einem CAPS erkrankt war, war ebenfalls LA positiv. Sie hatte bereits vor ihrer ersten Schwangerschaft eine PAE und multiple Thrombosen, sowie eine

Amaurosis fugax und eine Thrombozytopenie. Während der Schwangerschaft entwickelte sie, trotz Therapie mit Aspirin und Heparin ein HELLP Syndrom und hatte eine Frühgeburt in der 28. SSW. In der nach der Geburt durchgeführten Plazentahistologie zeigte sich eine chronische Durchblutungsstörung.

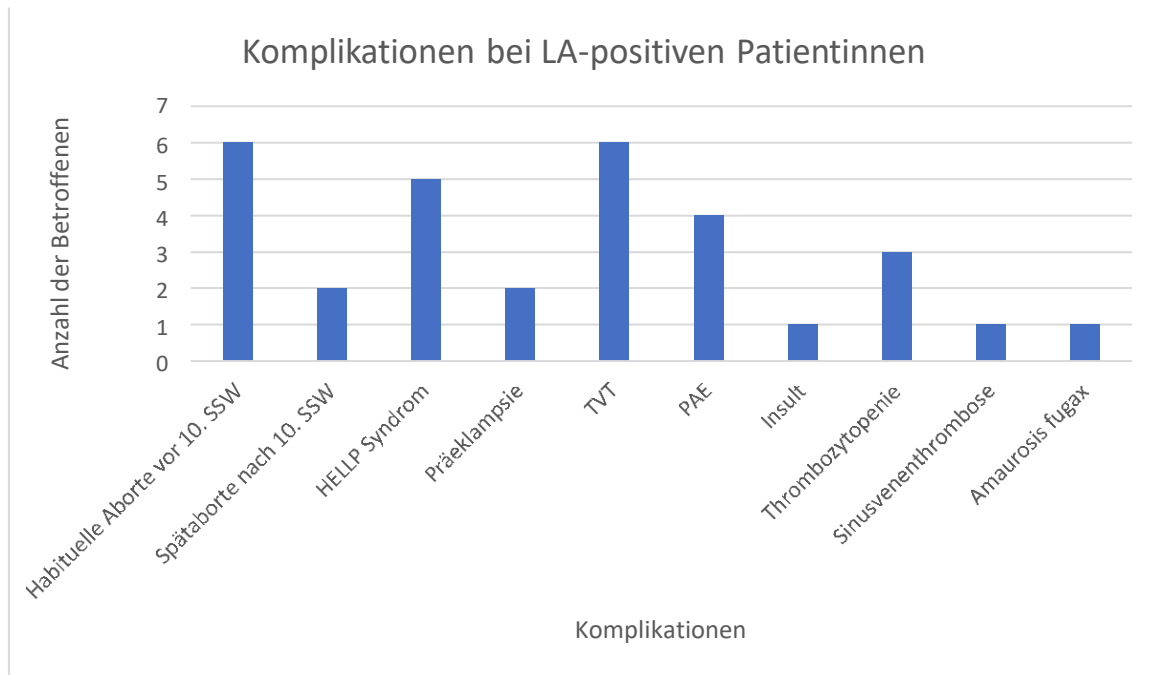


Abbildung 5 Verteilung der Komplikationen bei LA-positiven Patientinnen nach Häufigkeit

3.6 Verteilung der Komplikationen bei „triple“ positiven Patientinnen nach Häufigkeit

Neben dem Vorhandensein von LA allein gilt auch das Vorliegen aller drei aPL als erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen. (174)

Unter den 48 Patientinnen waren 13 Frauen positiv für alle drei aPL. Unter ihnen war die häufigste Komplikation das Auftreten von habituellen Aborten. Insgesamt 8 Frauen waren davon betroffen. 5 Patientinnen erlitten Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche, 4 erlitten ein HELLP Syndrom und 2 eine Präeklampsie während der Schwangerschaft. Bei 3 Frauen wurde in der Biometrie eine IUGR festgestellt.

Bei den thrombotischen Komplikationen erlitten 3 Frauen mindestens eine oder mehrere tiefe Venenthrombosen und eine Frau einen Mediainfarkt.

Des Weiteren entwickelten 3 der 13 „triple“ positiven Frauen im Laufe ihrer Schwangerschaft eine Thrombozytopenie.

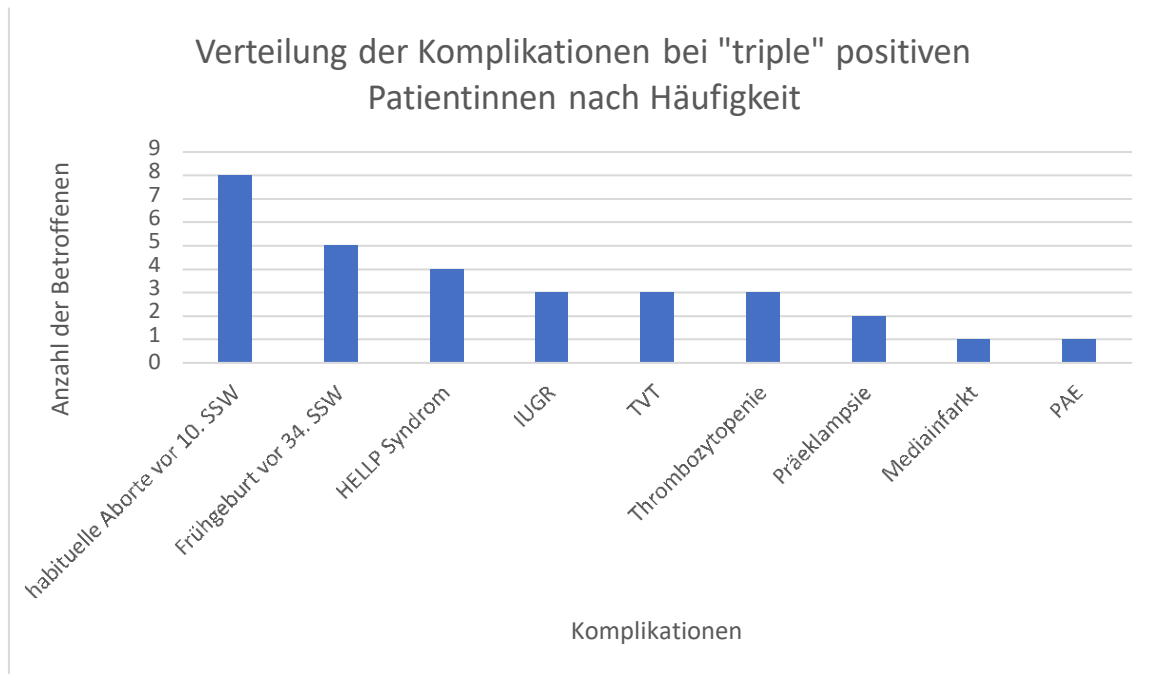


Abbildung 6 Verteilung der Komplikationen bei "triple" positiven Patientinnen nach Häufigkeit

3.7 Verteilung der geburtshilflichen Komplikationen bei „Notching“ der Arteria uterina nach Häufigkeit

Bei 55 der 74 beobachteten Schwangerschaften am Landeskrankenhaus Graz wurde zwischen der 20. und 26. Schwangerschaftswoche eine Dopplersonographieuntersuchung der Arteria uterina durchgeführt. Hierbei wurde vor allem darauf geachtet, ob ein „Notching“ der Arteria uterina vorliegt, was auf eine ungenügende Dilatation des Gefäßes und einen erhöhten Gefäßwiderstand hindeuten kann. Dadurch können Schlüsse gezogen werden, wie hoch das Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen oder andere geburtshilfliche Komplikationen ist. (175)

Unter den 55 erhobenen Dopplersonographie Werten waren 32 unauffällig, wogegen sich bei 23 Patientinnen ein „Notching“ zeigte. Unter diesen 23 kam es, wie in Abbildung 7 dargestellt, bei 13 Frauen als häufigste Komplikation zu einer IUGR. Insgesamt 9 Frauen hatten eine Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche, 5 entwickelten eine Präeklampsie und eine ein HELLP Syndrom. Dabei wiesen mehrere Patientinnen

verschiedene Komplikationen gleichzeitig auf. Bei insgesamt 6 Frauen mit „Notching“ kam es zu keinen geburtshilflichen Auffälligkeiten und nur eine Patientin erlitt einen Spätabort nach der 10. Schwangerschaftswoche. Die Häufigkeiten der jeweiligen Komplikationen werden in Abbildung 7 in absoluten Zahlen dargestellt.

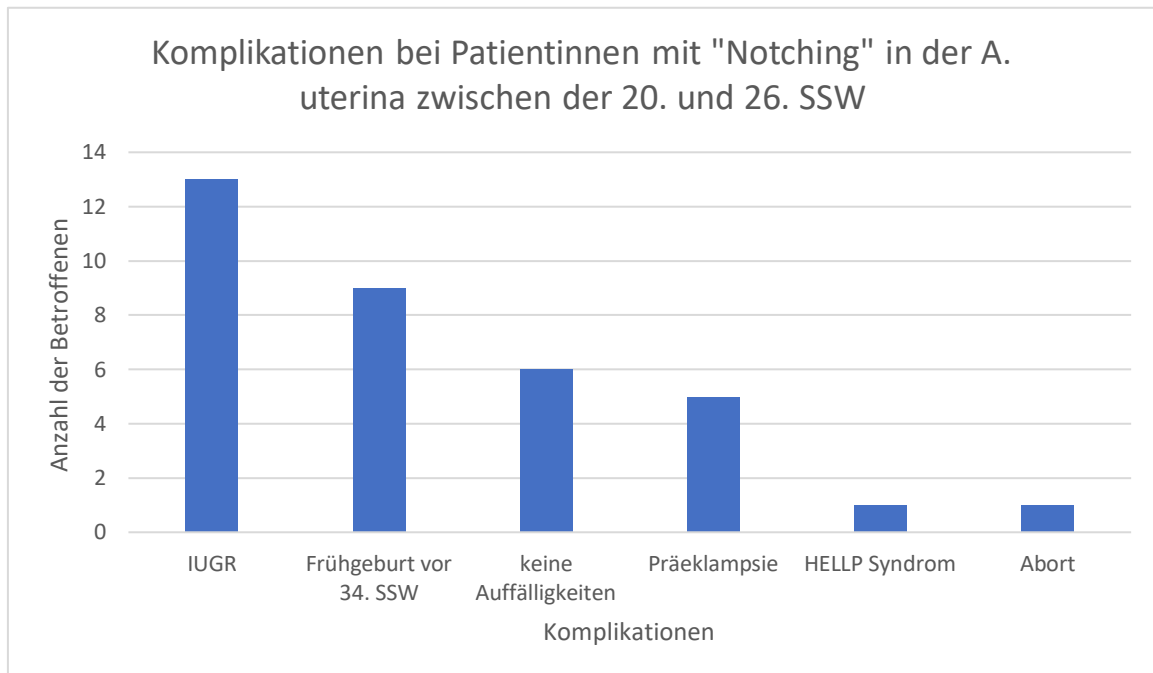


Abbildung 7 Komplikationen bei Patientinnen mit "Notching" in der Dopplersonographie der Arteria uterina zwischen der 20 und 26. SSW

Bis auf eine Patientin, welche eine Frühgeburt erlitt, wurden alle betroffenen Frauen therapeutisch behandelt. Die häufigste medikamentöse Kombination bestand aus Aspirin und einem Heparin und wurde von 11 der 23 Patientinnen mit „Notching“ eingenommen. Eine Patientin nahm Heparin 60mg und eine weitere Aspirin als Monotherapie ein.

3 Frauen erhielten zusätzlich zur dualen Therapie mit Aspirin und Heparin eine Plasmapherese und 2 Patientinnen mussten aufgrund einer aufgetretenen Präeklampsie mit einem Heparinperfusor versorgt werden. 3 Patientinnen bekamen zur Blutdrucksenkung zusätzlich zur Standardtherapie Aldometil, während 2 zusätzlich ein Glukokortikoid erhielten.

3.8 Verteilung der thrombotischen Komplikationen bei gleichzeitig SLE- und APS-positiven Patientinnen nach Häufigkeit

Wie bereits in Kapitel 1.3.3 erwähnt, treten Antiphospholipid-Antikörper häufig bei SLE-Patient*innen auf. Das Risiko für venöse Thrombosen kann bei gleichzeitigem Bestehen von SLE und Vorliegen von aCL verdoppelt werden und mit vorliegendem LA sogar verfünffacht werden. (51)

In der retrospektiven Studie wiesen 21 APS-positive Frauen gleichzeitig auch SLE-Antikörper auf. Davon hatten 5 Frauen bereits eine TVT, 2 einen Insult und eine Patientin eine PAE in Ihrer Krankengeschichte. Das bedeutet, dass 38% der SLE und APS-positiven Frauen ein thrombotisches Ereignis durchgemacht haben.

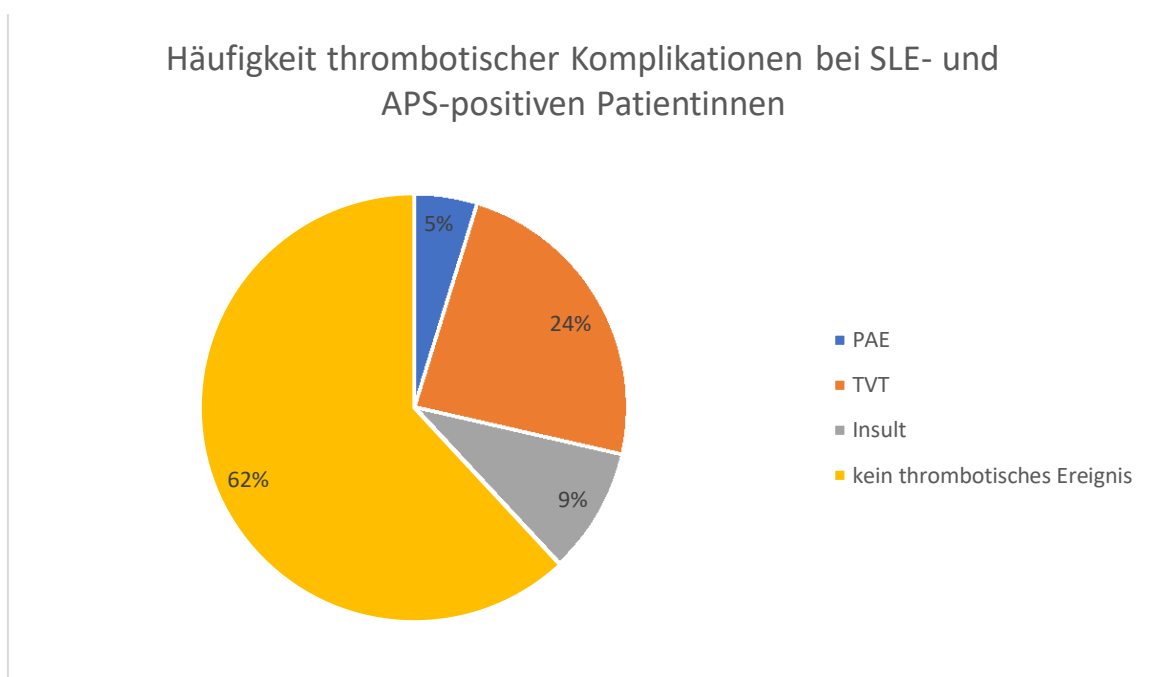


Abbildung 8 Häufigkeit thrombotischer Komplikationen bei SLE- und APS-positiven Patientinnen

4. Diskussion

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Häufigkeiten der einzelnen Komplikationen des Antiphospholipid-Syndroms und die Verteilung der aPL-Profile bei betroffenen Patientinnen zu bestimmen, und auszuwerten, ob diese einen Einfluss auf die Komplikationen haben. Zusätzlich wird auch das gleichzeitige Vorliegen von SLE und dessen Auswirkung auf die Häufigkeit von thrombotischen Ereignissen untersucht. Außerdem wird analysiert, ob die Dopplersonographie der Arteria uterina einen prädiktiven Wert für die Entwicklung von geburtshilflichen Komplikationen hat.

Im analysierten Patientinnenkollektiv wiesen 27% alle drei Laborparameter des APS (LA, aCL & a β 2GP-I) auf, 25% zeigten eine Kombination aus zwei Laborparametern und 48% einen einzigen Laborparameter in den Untersuchungen. Dabei kam das Lupus Antikoagulans unter den einfach positiven Frauen eindeutig am häufigsten vor und ACA und a β 2GP-I traten nur selten auf.

Laut einer Studie von Negrini et al. liegt eine hohe Prävalenz von aPL bei SLE-Patient*innen vor und kann bei bis zu 50% gefunden werden. (154) Vergleichend dazu waren unter den 49 APS-positiven Frauen am LKH-Graz auch 42,8% gleichzeitig positiv für SLE-Antikörper.

Wenn man in der Vergleichsliteratur nach den häufigsten Komplikationen bei APS-Patient*innen sucht, so werden venöse thromboembolische Ereignisse als die häufigsten beschrieben. Dabei treten vor allem Thrombosen in den tiefen Venen der unteren Extremitäten, gefolgt von Pulmonalarterienembolien und ischämischen Insulten auf. (154) In der Allgemeinbevölkerung werden sogar bis zu 9,5% aller vorkommenden TVTs mit aPL in Verbindung gebracht und etwa ein Drittel der aPL-positiven Patient*innen entwickeln im Lauf ihres Lebens ein thrombotisches Ereignis. (7, 154) Das simultane Bestehen eines SLE bei APS-Patient*innen stellt einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung von thrombotischen Komplikationen dar. Laut Daten in der Vergleichsliteratur entwickeln 20 bis 50% der davon Betroffenen ein solches Ereignis. (7) In unserer Datenanalyse erlitten insgesamt 26,5% der Frauen mit reinem APS eine TVT und 14% eine PAE. Ein ischämischer Insult trat bei 7% der Patientinnen auf (eine Sinusvenenthrombose und ein Mediainfarkt). Von den 21 SLE- und APS-positiven Patientinnen entwickelten 5 eine TVT, 2 einen ischämischen Insult und eine Frau eine PAE. Daraus lässt sich schließen, dass 38% der SLE und APS-positiven Frauen eine

thrombotische Komplikation erlitten. In der Studienpopulation ohne zusätzlichen SLE als Risikofaktor war die Anzahl etwas niedriger. Diese Daten stimmen also mit den Ergebnissen aus der Literatur überein.

Zu den geburtshilflichen Komplikationen, welche in dieser Arbeit betrachtet wurden, zählen habituelle Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche, Spätaborte nach der 10. SSW, Frühgeburten vor der 34. SSW, IUGR, Präeklampsie und das HELLP-Syndrom. Laut der APS Action Gruppe sind 6% aller Frauen, bei denen diese geburtshilflichen Komplikationen auftreten aPL positiv. (7)

Da etwa 10-15% aller Schwangerschaften in der Allgemeinbevölkerung in einer frühen Fehlgeburt enden, ist es schwer, eine genaue Assoziation zwischen APS und frühen Aborten herzustellen bzw. genaue Zahlen zu finden. Die häufigste Ursache für eine frühe Fehlgeburt ist die fetale chromosomale Anomalie. Etwa 1% bis 2% aller Frauen erleiden frühe Aborte, weshalb Frauen generell erst ab 3 Aborten oder mehr zu einem APS-Screening geraten wird. (154, 176) Laut Schreiber et al. stellen habituelle Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche die häufigste geburtshilfliche Komplikation beim APS dar und werden bei ca. 54% beobachtet. (7) Aborte nach der 10. SSW treten nicht nur in der Allgemeinbevölkerung (1-2%), sondern auch bei APS-Betroffenen deutlich seltener auf. In der Literatur wurde die Häufigkeit von Lebendgeburten bei medikamentös eingestellten Frauen mit Antiphospholipid-Syndrom zwischen 70-80% beschrieben. (176) In der Studienpopulation dieser Diplomarbeit erlitten 39,5% habituelle Aborte vor der 10. SSW und 16,6% Spätaborte nach der 10. SSW. Die zweithäufigste Komplikation waren Frühgeburten vor der 34. Schwangerschaftswoche und kam bei 21% aller beobachteten Geburten vor. Zwischen den Jahren 2003 und 2020 wurden im Rahmen dieser Studie 74 Schwangerschaften beobachtet, wobei die Lebendgeburtenrate bei 94% lag. Die meisten Frauen erlitten die Aborte bereits bevor sie an der geburtshilflichen Abteilung in Graz vorstellig wurden und waren bereits medikamentös vor Eintreten der Schwangerschaft eingestellt, weshalb die Anzahl an Lebendgeburten vermutlich höher ist als in den Studien.

Da das Vorliegen von Lupus Antikoagulans als erhöhtes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen gilt, wurde die Häufigkeit von geburtshilflichen Ereignissen bei einfach positiven Patientinnen für LA separat erhoben. 31,5% aller erhobenen habituellen Aborte waren auf nur LA positive Frauen zurückzuführen. 45% der Frauen mit HELLP-Syndrom, 33,3% mit Präeklampsie und 25% mit Spätaborten waren LA positiv. Außerdem waren 42% der Frauen mit habituellen Aborten „triple“ positiv, was ebenfalls als erhöhtes

Risikoprofil gilt. Insgesamt waren also 73,7% der habituellen Aborte bei Frauen mit entweder nur Lupus Antikoagulans oder dreifach positiven Antikörpern zu finden.

Wie bereits in Kapitel 3.7 erwähnt, gilt das Auftreten von „Notching“ in der Dopplersonographie der Arteria uterina zwischen der 20. und 22. Schwangerschaftswoche als Risiko für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen oder andere geburtshilfliche Komplikationen. Laut der Vergleichsliteratur von Ratiu et al. haben Patientinnen mit einem „Notch“ im Ultraschall eine signifikant höhere Prävalenz für eine IUGR, Frühgeburt, Plazentainsuffizienz, ein HELLP-Syndrom und schwere Präeklampsien. In deren Studie, welche über einen Zeitraum von 10 Jahren 1472 Frauen untersuchte, zeigten 54,5% der untersuchten Frauen unauffällige Dopplersonographien der A. uterina und 8,4% einen „Notch“ auf einer oder beiden Seiten der A. uterina. In der Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Präeklampsie bei Patientinnen mit Notch bei 4% versus 0,6-1,3% bei Patientinnen ohne Notch liegt und bei 2,4% versus 0,0 – 0,2% für ein HELLP-Syndrom. Es konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko durch das Vorliegen von einem beidseitigem „Notch“ noch höher ist als bei einem einseitigem. (175) Bei unserem Patientinnenkollektiv entwickelten von den 23 betroffenen Frauen mit „Notching“ 5 Frauen eine Präeklampsie und eine entwickelte zusätzlich ein HELLP-Syndrom. Es entwickelten also 21,7% der Patientinnen mit „Notching“ eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung. Des Weiteren kam es zu 13 Fällen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, 9 Frühgeburten und einem Abort unter den Patientinnen mit „Notch“. Einige Patientinnen entwickelten jedoch Kombinationen aus diesen Komplikationen: 4 Frauen hatten eine IUGR und eine Frühgeburt vor der 34. SSW, 2 entwickelten eine IUGR, eine Frühgeburt und eine Präeklampsie und eine Frau eine Kombination aus IUGR, HELLP-Syndrom, Präeklampsie und einer Frühgeburt. Aus dem gesamten Patientinnenkollektiv entwickelte nur eine Patientin ohne „Notch“ in der Dopplersonographie eine Präeklampsie und 3 eine IUGR. Eine Limitation in unserer Studie war jedoch, dass in den Untersuchungen lediglich dokumentiert wurde, ob ein „Notch“ vorlag oder nicht und nicht festgehalten wurde, ob dieser ein- oder beidseitig bestand. Außerdem war der Zeitraum, in dem die Ultraschalluntersuchung stattfand, größer ausgesteckt (zwischen der 20. – 26.SSW) als in der Studie (20. – 22. SSW).

Laut der Vergleichsliteratur kann die reine Identifikation einer Risikoschwangerschaft mittels der Dopplersonographie zwar die maternale und fetale Morbidität und Mortalität nicht senken, jedoch zeigten Studien der letzten 20 Jahre, dass die tägliche Einnahme eines

niedrig dosiertem Aspirin vor der 16. SSW die Prävalenz dieser assoziierten Komplikationen senken kann. (175) Leider können dazu in dieser retrospektiven Studie keine aussagekräftigen Schlüsse gezogen werden, da 22 der 23 Patientinnen mit „Notch“ bereits aufgrund einer bekannten APS-Diagnose eine Medikation mit zumindest Aspirin und Heparin erhielten. Bei der einen Patientin ohne Medikation zeigten sich auch, trotz fehlender Medikation und „Notching“, keine Auffälligkeiten.

Diese Studie hat gezeigt, dass das Risiko für thrombotische sowie geburtshilfliche Komplikationen bei APS-positiven Patientinnen deutlich erhöht ist und auch abhängig vom jeweiligen Risikoprofil der Laborparameter ist. Daher ist es sinnvoll, bei Patientinnen mit mehr als 3 habituellen Aborten vor der 10. Schwangerschaftswoche, Spätaborten, und/oder thrombotischen Ereignissen ohne vorhandene Risikofaktoren ein Screening für APS durchzuführen, um weitere Komplikationen zu verhindern und ein gutes fetales Outcome bei Schwangerschaften zu erzielen. Unter der Standardtherapie mit Aspirin und Heparin konnte bei den meisten beobachteten Schwangerschaften das maternale sowie fetale Outcome verbessert werden. Diese Beobachtung stimmt auch mit der absoluten Mehrheit der Studien in der Literaturrecherche überein, jedoch wäre es aussagekräftiger, wenn es eine Placebogruppe, bzw. mehr Patientinnen ohne Therapie im Kollektiv gegeben hätte. Um eine verallgemeinernde Aussage über die Gesamtbevölkerung zu treffen, bedarf es außerdem einer deutlich größeren Patientinnengruppe.

Literaturverzeichnis

1. Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6398):1021-3.
2. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019:1296-304.
3. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018:2010-21.
4. Giannakopoulos B, Krilis SA. The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2013:1033-44.
5. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag; 2006. p. 233.
6. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, Westerink J, Teng YKO, Eikenboom J, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med*. 2019:98-108.
7. Schreiber K, Sciascia S, de Groot P, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018.
8. Salmon JE, Girardi G, Holers VM. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61 Suppl 2(Suppl 2):ii46-50.
9. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. 2004;10(11):1222-6.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006:295-306.
11. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel G, Cervera R, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015:1011-8.
12. Farmer-Boatwright M, Roubey R. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009:321-5.
13. Ruiz-Irastorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2007:1487-95.
14. Lijfering W, Flinterman L, Vandenbroucke J, Rosendaal F, Cannegieter S. Relationship between venous and arterial thrombosis: a review of the literature from a causal perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2011:885-96.
15. de Groot P, Urbanus R, Derksen R. Pathophysiology of thrombotic APS: where do we stand? *Lupus*. 2012:704-7.
16. Schreiber K, Hunt B. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016:780-8.
17. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41(2):133-52.
18. Rai R, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod*. 1995:2001-5.
19. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JL, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol*. 1992:614-20.
20. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, Kerslake S, Hunt BJ, Hughes GR. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996:131-6.

21. Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus*. 2010;19(4):446-52.
22. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428-32.
23. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27.
24. Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thromb Res*. 2019;181 Suppl 1:S41-s6.
25. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-702.
26. Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(3):219-25.
27. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):517-23.
28. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8.
29. Le Thi Thuong D, Tieulié N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):273-8.
30. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-4.
31. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(6):355-77.
32. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):401-14.
33. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moysakis I, Boki KA, Vassiliou V, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(1):43-8.
34. Roldan JF, Brey RL. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(2):109-15.
35. Bucci T, Menichelli D, Pignatelli P, Triggiani M, Violi F, Pastori D. Relationship of Antiphospholipid Antibodies to Risk of Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(2):561-76.
36. Artim-Esen B, Diz-Küçükkaya R, İnanç M. The significance and management of thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(3):14.
37. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1127.
38. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M, et al. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1597-602.
39. Pignatelli P, Ettorre E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica*. 2020;105(3):562-72.

40. Kahles T, Humpich M, Steinmetz H, Sitzer M, Lindhoff-Last E. Phosphatidylserine IgG and beta-2-glycoprotein I IgA antibodies may be a risk factor for ischaemic stroke. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(9):1161-5.
41. Durcan L, Petri. *Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome*. Elsevier; 2016.
42. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016:1120-4.
43. Mehrani T, Petri M. *Handbook of Systematic Autoimmune Diseases Vol. 10*: Elsevier; 2009.
44. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun*. 2000;15(2):145-51.
45. Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, et al. beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program. *Stroke*. 2001;32(8):1701-6.
46. Andreoli L, Chighizola C, Banzato A, Pons-Estel G, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2013:1869-73.
47. Urbanus R, Siegerink B, Roest M, Rosendaal F, de Groot P. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet neurol*. 2009:998-1005.
48. Martinez-Zamora MA, Peralta S, Creus M, Tassies D, Reverter JC, Espinosa G, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case control study. *Ann Rheum Dis*. 2012:61-6.
49. Gris J, Bouvier S, Molinari N, Galanaud J, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood*. 2012:2624-32.
50. Quenby S, Farquharson R, Dawood F, Hughes A, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod*. 2005:1729-32.
51. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A299-304.
52. Alijotas-Reig J F-OR, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, Coloma-Bazan E, de Carolis S, Espinosa G, Rovere-Querini P, Kuzenko A, Valverde EE, Robles A, Cervera R, Canti V, Fredi M, Gil-Aguado A, Lundelin K, Llurba E, Melnychuk T, Na. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015:387-95.
53. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *Jama*. 2006;295(9):1050-7.
54. Page J, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, Parker C, Reddy U, Dudley D, et al. Diagnostic Tests for Evaluation of Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol*. 2017:699-706.
55. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
56. Domingues V, Magder L, Petri M. Assessment of the independent associations of IgG, IgM and IgA isotypes of anticardiolipin with thrombosis in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016.
57. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(3):236-50.
58. Unal S, Varan A, Yalçin B, Büyükpamukçu M, Gürgey A. Evaluation of thrombotic children with malignancy. *Ann Hematol*. 2005:395-9.
59. Tan T, Fang H, Magder L, Petri M. Differences between male and female systemic lupuserythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol*. 2012:759-69.

60. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
61. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost*. 1991;66(6):629-32.
62. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(11):4120-4.
63. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, de Baets MH, van Breda-Vriesman PJ, et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990;335(8705):1544-7.
64. Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: An evolving story. *Blood reviews*. 2006:201-12.
65. de Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of antiphospholipid antibodies. *Neth J Med*. 2004;62(8):267-72.
66. Bengtsson AA, Sturfelt G, Gullstrand B, Truedsson L. Induction of apoptosis in monocytes and lymphocytes by serum from patients with systemic lupus erythematosus - an additional mechanism to increased autoantigen load? *Clin Exp Immunol*. 2004;135(3):535-43.
67. van Os GM, Meijers JC, Agar Ç, Seron MV, Marquart JA, Åkesson P, et al. Induction of anti- β 2-glycoprotein I autoantibodies in mice by protein H of *Streptococcus pyogenes*. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2447-56.
68. de Laat B, van Berkel M, Urbanus RT, Siregar B, de Groot PG, Gebbink MF, et al. Immune responses against domain I of β (2)-glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of β (2)-glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3960-8.
69. Landon M, Galan H, Jauniaux E, Driscoll D, Berhella V, Grobman W, et al. *Gabbes Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
70. Harper BE, Wills R, Pierangeli SS. Pathophysiological mechanisms in antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(2):157-71.
71. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2003;102(8):2717-23.
72. Claypool SM, Koehler CM. The complexity of cardiolipin in health and disease. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(1):32-41.
73. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *J Immunol Res*. 2019;2019:8380214.
74. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109(2):422-30.
75. Shoenfeld Y, Twig G, Katz U, Sherer Y. Autoantibody explosion in antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):74-83.
76. Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, Sell AM, Lonardon MVC, Demarchi IG, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2017;123:78-87.
77. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, Westerink J, Teng YKO, Eikenboom J, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med*. 2019;77(3):98-108.
78. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-7.
79. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):440-3.
80. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United

- States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102(25):3137-47.
81. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
 82. Wisløff F, Jacobsen EM, Liestøl S. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2002;108(5-6):263-71.
 83. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):792-5.
 84. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40.
 85. Barthels M, von Depka M. *Das Gerinnungskompodium - Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. 284 p.
 86. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157(1):47-58.
 87. Merriman E, Kaplan Z, Butler J, Malan E, Gan E, Tran H. Rivaroxaban and false positive lupus anticoagulant testing. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):385-6.
 88. Tincani A, Allegri F, Sanmarco M, Cinquini M, Taglietti M, Balestrieri G, et al. Anticardiolipin antibody assay: a methodological analysis for a better consensus in routine determinations--a cooperative project of the European Antiphospholipid Forum. *Thromb Haemost*. 2001;86(2):575-83.
 89. Harris EN, Pierangeli SS. Revisiting the anticardiolipin test and its standardization. *Lupus*. 2002;11(5):269-75.
 90. Reber G, Tincani A, Sanmarco M, de Moerloose P, Boffa MC. Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost*. 2004;2(10):1860-2.
 91. Pierangeli SS, Harris EN. A quarter of a century in anticardiolipin antibody testing and attempted standardization has led us to here, which is? *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(4):313-28.
 92. Giles IP, Isenberg DA, Latchman DS, Rahman A. How do antiphospholipid antibodies bind beta2-glycoprotein I? *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2111-21.
 93. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011;20(2):206-18.
 94. de Groot PG, Lutters B, Derksen RH, Lisman T, Meijers JC, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005;3(9):1993-7.
 95. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-8.
 96. Meroni PL, Chighizola CB, Rovelli F, Gerosa M. Antiphospholipid syndrome in 2014: more clinical manifestations, novel pathogenic players and emerging biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):209.
 97. Malia RG, Kitchen S, Greaves M, Preston FE. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 1990;76(1):101-7.
 98. Branch DW, Rodgers GM. Induction of endothelial cell tissue factor activity by sera from patients with antiphospholipid syndrome: a possible mechanism of thrombosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(1 Pt 1):206-10.

99. Ağar Ç, de Groot PG, Marquart JA, Meijers JC. Evolutionary conservation of the lipopolysaccharide binding site of β_2 -glycoprotein I. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1069-75.
100. Forastiero R, Martinuzzo M, de Larrañaga G, Vega-Ostertag M, Pierangeli S. Anti- β_2 glycoprotein I antibodies from leprosy patients do not show thrombogenic effects in an in vivo animal model. *J Thromb Haemost.* 2011;9(4):859-61.
101. Jankowski M, Vreys I, Wittevrongel C, Boon D, Vermeylen J, Hoylaerts MF, et al. Thrombogenicity of beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster. *Blood.* 2003;101(1):157-62.
102. Romay-Penabad Z, Aguilar-Valenzuela R, Urbanus RT, Derksen RH, Pennings MT, Papalardo E, et al. Apolipoprotein E receptor 2 is involved in the thrombotic complications in a murine model of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2011;117(4):1408-14.
103. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106(7):2340-6.
104. Basu S, Helmersson J, Jarosinska D, Sällsten G, Mazzolai B, Barregård L. Regulatory factors of basal F(2)-isoprostane formation: population, age, gender and smoking habits in humans. *Free Radic Res.* 2009;43(1):85-91.
105. Madureira PA, Hill R, Miller VA, Giacomantonio C, Lee PW, Waisman DM. Annexin A2 is a novel cellular redox regulatory protein involved in tumorigenesis. *Oncotarget.* 2011;2(12):1075-93.
106. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi JC, Yu DM, et al. Novel assays of thrombogenic pathogenicity in the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen β_2 -glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2774-82.
107. Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, et al. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood.* 2010;116(11):1961-70.
108. Chaturvedi S, Alluri R, McCrae KR. Extracellular Vesicles in the Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(5):493-504.
109. Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Arnout J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem.* 2003;278(36):33831-8.
110. Urbanus RT, Pennings MT, Derksen RH, de Groot PG. Platelet activation by dimeric beta2-glycoprotein I requires signaling via both glycoprotein I α and apolipoprotein E receptor 2'. *J Thromb Haemost.* 2008;6(8):1405-12.
111. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2558-67.
112. Dahlbäck B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int J Hematol.* 2004;79(2):109-16.
113. Versteeg HH, Ruf W. Thiol pathways in the regulation of tissue factor prothrombotic activity. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):343-8.
114. Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2687-97.
115. Seshan SV, Franzke CW, Redecha P, Monestier M, Mackman N, Girardi G. Role of tissue factor in a mouse model of thrombotic microangiopathy induced by antiphospholipid antibodies. *Blood.* 2009;114(8):1675-83.
116. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Liu X, Girardi G. Complement activation: a novel pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:413-20.

117. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, Micheli A, Giaglis S, Magotti P, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol.* 2006;177(7):4794-802.
118. Holers VM, Girardi G, Mo L, Guthridge JM, Molina H, Pierangeli SS, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med.* 2002;195(2):211-20.
119. Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003;112(11):1644-54.
120. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2719-23.
121. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000;342(10):696-701.
122. Emsley J, McEwan PA, Gailani D. Structure and function of factor XI. *Blood.* 2010;115(13):2569-77.
123. Giannakopoulos B, Gao L, Qi M, Wong JW, Yu DM, Vlachoyiannopoulos PG, et al. Factor XI is a substrate for oxidoreductases: enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. *J Autoimmun.* 2012;39(3):121-9.
124. Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, McCarty OJ, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood.* 2009;113(4):936-44.
125. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med.* 1997;337(3):154-60.
126. de Laat B, Wu XX, van Lummel M, Derksen RH, de Groot PG, Rand JH. Correlation between antiphospholipid antibodies that recognize domain I of beta2-glycoprotein I and a reduction in the anticoagulant activity of annexin A5. *Blood.* 2007;109(4):1490-4.
127. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, 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(11):2292-9.
128. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation.* 1997;96(12):4380-4.
129. Ioannou Y. The Michael Mason Prize: Pathogenic antiphospholipid antibodies, stressed out antigens and the deployment of decoys. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(1):32-6.
130. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(6):330-9.
131. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1067-71.
132. Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, De Carolis CS, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):140-50.
133. Derksen RH, de Groot PG. The obstetric antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol.* 2008;77(1):41-50.
134. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. *Lancet.* 1998;352(9133):1037-8.
135. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta.* 2009;30(6):473-82.

136. Aplin JD, Jones CJ, Harris LK. Adhesion molecules in human trophoblast - a review. I. Villous trophoblast. *Placenta*. 2009;30(4):293-8.
137. Chamley LW, Allen JL, Johnson PM. Synthesis of beta2 glycoprotein 1 by the human placenta. *Placenta*. 1997;18(5-6):403-10.
138. Mulla MJ, Myrtolli K, Brosens JJ, Chamley LW, Kwak-Kim JY, Paidas MJ, et al. Antiphospholipid antibodies limit trophoblast migration by reducing IL-6 production and STAT3 activity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(5):339-48.
139. Alvarez AM, Mulla MJ, Chamley LW, Cadavid AP, Abrahams VM. Aspirin-triggered lipoxin prevents antiphospholipid antibody effects on human trophoblast migration and endothelial cell interactions. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):488-97.
140. Ulrich V, Gelber SE, Vukelic M, Sacharidou A, Herz J, Urbanus RT, et al. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):730-9.
141. Ernest J, Marshburn P, Kutteh W. Obstetric Antiphospholipid Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management. *Semin Reprod Med*. 2011:522-39.
142. Meroni PL, Riboldi P. Pathogenic mechanisms mediating antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(5):377-82.
143. Tedesco F, Narchi G, Radillo O, Meri S, Ferrone S, Betterle C. Susceptibility of human trophoblast to killing by human complement and the role of the complement regulatory proteins. *J Immunol*. 1993;151(3):1562-70.
144. Mulla MJ, Brosens JJ, Chamley LW, Giles I, Pericleous C, Rahman A, et al. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway. *Am J Reprod Immunol*. 2009;62(2):96-111.
145. Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J Immunol*. 2005;174(1):485-90.
146. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 2006;203(9):2165-75.
147. Gelber SE, Brent E, Redecha P, Perino G, Tomlinson S, Davisson RL, et al. Prevention of Defective Placentation and Pregnancy Loss by Blocking Innate Immune Pathways in a Syngeneic Model of Placental Insufficiency. *J Immunol*. 2015;195(3):1129-38.
148. Weiler H. Tracing the molecular pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118(10):3276-8.
149. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS Impact Women's Fertility? *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):33.
150. Chighizola CB, de Jesus GR. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus*. 2014;23(12):1232-8.
151. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):78-86.
152. El Hasbani G, Khamashta M, Uthman I. Antiphospholipid syndrome and infertility. *Lupus*. 2020;29(2):105-17.
153. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
154. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17(3):257-67.
155. Trenor CC, 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. *Pediatrics*. 2011;127(2):347-57.
156. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-509.

157. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev.* 2014;13(6):685-96.
158. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009:233-9.
159. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476-85.
160. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, Calatayud I, Khamashta M, Bewley S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19(1):58-64.
161. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10).
162. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj.* 1997;314(7076):253-7.
163. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009;36(2):279-87.
164. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):408-13.
165. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014;123(3):404-13.
166. Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M. Angiogenic factors in pregnancies of women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 2018;127:19-23.
167. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(3):462-7.
168. Barteneva NS, Fasler-Kan E, Bernimoulin M, Stern JN, Ponomarev ED, Duckett L, et al. Circulating microparticles: square the circle. *BMC Cell Biol.* 2013;14:23.
169. Mayer-Pickel K. Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers // The Antiphospholipid Syndrome – the Obstetric Point of View. *Zeitschrift für Gefäßmedizin.* 2018(4):9-13.
170. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol.* 2003;101(6):1333-44.
171. Dendrinou S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):223-5.
172. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2933-40.
173. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev.* 2015;14(6):498-502.
174. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101463.
175. Ratiu D, Hide-Moser K, Morgenstern B, Gottschalk I, Eichler C, Ludwig S, et al. Doppler Indices and Notching Assessment of Uterine Artery Between the 19th and 22nd Week of Pregnancy in the Prediction of Pregnancy Outcome. *In Vivo.* 2019;33(6):2199-204.

176. Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020;225:70-81.