

BACHELORARBEIT

eingereicht von

Carina Portenschlager, geboren am 23.09.1990

DAS ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM

Medizinische Universität Graz

Begutachterin:

ao.Univ.-Prof.in Dr.in phil. Anna Gries

Harrachgasse 21, 8010 Graz

Lehrveranstaltung:

Physiologie

Graz, am 01. November 2013

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit 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. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ZUSAMMENFASSUNG	II
SUMMARY	III
1. EINLEITUNG	1
2. FORMEN DES APS	3
3. PATHOPHYSIOLOGIE	3
3.1 DAS BLUTGERINNUNGSSYSTEM.....	3
3.2 PATHOPHYSIOLOGIEN DER ANTIPHOSPHOLIPID-ANTIKÖRPER.....	4
3.3 INZIDENZ UND PRÄVALENZ.....	5
3.4 AUTOANTIKÖRPER.....	5
3.4.1 Definition.....	6
3.4.2 Nachweis.....	6
3.5 ANTI-CARDIOLIPIN-ANTIKÖRPER.....	7
3.6 LUPUSANTIKOAGULANS.....	8
3.7 ANTI- β_2 -GLYKOPROTEIN I-ANTIKÖRPER.....	9
3.8 ANTIPHOSPHOLIPID-ANTIKÖRPER INDUZIERENDE MEDIKAMENTE.....	10
4. GEFÄHRLICHE SYMPTOMATIK UND KLINISCHE MANIFESTATIONEN	11
4.1 THROMBOSEN.....	11
4.2 GEBURTSHILFLICHE KOMPLIKATIONEN.....	12
4.3 NEUROLOGISCHE MANIFESTATIONEN.....	14
4.4 HERZ UND LUNGE.....	14
4.5 NIERENBETEILIGUNG.....	14
4.6 HAUTBETEILIGUNG.....	15
4.7 BEEINTRÄCHTIGUNG DES AUGES.....	15
4.8 ANTIPHOSPHOLIPID-ANTIKÖRPER BEI KINDERN.....	16

5.	ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM UND SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES	16
6.	DIAGNOSTIK	17
6.1	KLINISCHE KLASSIFIKATIONSKRITERIEN	18
6.1.1	Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik	19
6.2	AUTOANTIKÖRPER DIAGNOSTIK	20
6.2.1	Laborkriterien	20
6.2.2	Screenings	23
6.2.2.1	Das Blutbild	23
6.2.2.2	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit	23
6.2.2.3	Bildgebende Verfahren	23
6.2.2.4	ELISA	23
6.3	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	24
7.	THERAPIE	24
7.1	MEDIKAMENTÖSE STANDARDTHERAPIE	24
7.1.1	Nebenwirkungen	25
7.1.2	Immunsuppressiva	26
7.1.3	Lebensstiländerung	26
7.1.4	Prognose	26
7.2	THERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT	26
7.2.1	Prognose	27
8.	SCHLUSSFOLGERUNG	29
	LITERATURVERZEICHNIS	32
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	34

Abkürzungsverzeichnis

APS – Antiphospholipidsyndrom

PAPS – primäres Antiphospholipidsyndrom

SAPS – sekundäres Antiphospholipidsyndrom

aCL – Anti-Cardiolipin-Antikörper

β_2 -GPI - β_2 -Glykoprotein I

a β_2 -GPI - Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörper

SSW – Schwangerschaftswoche

ed(s). – editor(s) (Herausgeber)

ZUSAMMENFASSUNG

Das Antiphospholipidsyndrom ist eine Autoimmunerkrankung, die zum ersten Mal im Zusammenhang mit Lupus erythematodes von Forschern entdeckt wurde. Das APS äußert sich vor allem durch Blutgerinnungsstörungen, die arterielle und venöse Thrombosen zur Folge haben.

Es existieren drei Formen des APS: das primäre APS, das alleine auftritt, das sekundäre APS, das im Zusammenhang mit Lupus erythematodes auftritt und das „katastrophale APS“, die am schwersten verlaufende Form, die durch Thrombosen in den kleinen Gefäßen gekennzeichnet ist und zu Multiorganversagen führen kann.

Neben den Thrombosen müssen als Krankheitsbild noch rezidivierende Aborte genannt werden, weswegen ein großes Augenmerk der Forschung Schwangeren und ihren ungeborenen Kindern gilt.

Im Blutplasma von APS-PatientInnen sind Antiphospholipid-Antikörper, Lupusantikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper oder Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörper zu finden.

Die Diagnose baut auf zwei Säulen auf, die Erfüllung der klinischen Kriterien und dem Nachweis der Laborkriterien. Die Therapie reicht von nieder dosierter Acetylsalicylsäure, wenn das APS sich nur durch leichte Symptomatik äußert, über nieder-molekulares Heparin, bis zu Cumarin und einer Lebensstiländerung, die zur Prävention von zusätzlichen Thromboserisiken besonders wichtig ist.

SUMMARY

The antiphospholipid syndrome is an autoimmune disease that was first discovered by scientists in combination with lupus. The main health problem in APS are thromboses that could affect veins as well as arteries.

There are 3 types of APS: the primary APS, the secondary APS that occurs with lupus and the „catastrophic APS“ that appears in the small vessels and may cause multi-organ dysfunction.

The other main clinical manifestation is pregnancy morbidity, why researchers have to pay special attention on pregnant women and their unborn children.

In the blood plasma of APS patients anti-phospholipid antibodies, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin or anti- β_2 -glycoprotein I are located.

The diagnosis consists of two main parts: the clinical criteria and the laboratory criteria.

The therapy can start with acetylsalicylic acid, goes on with heparin, cumarin and includes important lifestyle changes that are known to reduce other thrombotic risk factors.

1. EINLEITUNG

Das APS ist eine der häufigsten, systemischen Autoimmunerkrankungen, deren Ausprägung von einem Minimalbefund bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen reicht. Charakteristisch für das APS sind venöse und arterielle Thrombosen, rezidivierende Aborte, neurologische Komplikationen sowie die Expression von Antiphospholipid Antikörpern. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.238)

Antiphospholipid-Antikörper sind bei 2% der gesunden Bevölkerung nachweisbar, jedoch nicht bei allen Betroffenen treten auch Symptome auf. Phospholipide sind Fette, die die Zelle als Baustoff benötigt und gegen die sich die Antikörper richten.

Das APS ist nach dem britischen Arzt Dr. Hughes Stovin benannt, der es 1983 entdeckte und wird daher auch Hughes-Stovin-Syndrom genannt. (Hilliges 2001, S.140).

Weitere gebräuchliche Synonyme sind Hughes-Syndrom, Anti-Cardiolipin-Syndrom, Phospholipid-Antikörper-Syndrom und Cardiolipin-Antikörper-Syndrom.

Hilliges (2001, S.33) nennt folgende Symptome des APS: „Blutgerinnsel in Arterien und Venen (Thrombosen), Venenentzündungen, Lungenembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt, wiederholte Fehlgeburten, Lungenhochdruck, Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie), bläulich-rötliche Verfärbung der Haut mit netzartiger, marmorierter Zeichnung (Livedo reticularis).“

Im Blutplasma von APS PatientInnen sind zusätzlich zu Antiphospholipid-Antikörpern auch Lupusantikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti- β_2 -Glykoprotein I-Antikörper zu finden. Die Diagnose von APS ist auf zwei Säulen gestützt, die oben genannten, auftretenden Symptome und den Labornachweis der Antikörper. (Devreese 2012, S.37)

Manger und Schulze-Koops (2012, S.223) beschreiben das APS als eine Erkrankung, die vor allem Frauen betrifft.

Weswegen meine erste Forschungsfrage folgendermaßen lautet:

„Warum führt das APS zu rezidivierenden Aborten, welche medikamentöse Therapie ist während der Schwangerschaft geeignet und wie sieht die Prognose für eine Lebendgeburt bei einer APS Patientin aus?“

Aufgrund der breit gefächerten Symptomatik und der verschiedenen Autoantikörper habe ich mich außerdem für folgende zweite Forschungsfrage entschieden:

„Welche klinischen Kriterien und welche Laborkriterien zur Diagnose von APS gibt es?“

2. FORMEN VON APS

APS kann alleine als primäres APS (PAPS) auftreten oder gemeinsam mit anderen Autoimmunerkrankungen als sekundäres APS (SAPS). „Diese Differenzierung ist allerdings nicht mehr sinnvoll.“ (Miyakis et al., 2006 zitiert in Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.239).

Die Mehrheit der PatientInnen mit SAPS leidet unter einem systemischen Lupus erythematoses. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.163-239)

Außer PAPS und SAPS muss noch das sogenannte „katastrophale APS“ erwähnt werden, welches durch Verklumpungen in den kleinen Blutbahnen gekennzeichnet ist und durch Multiorganversagen bis zum Tod führen kann. (Giannakopoulos & Krilis 2013, S.1033)

3. PATHOPHYSIOLOGIE

3.1 Das Blutgerinnungssystem

Das Blutgerinnungssystem sorgt dafür, dass im Falle einer Verletzung, bei der auch Gefäße verletzt werden, diese durch ein Blutgerinnsel schnell verschlossen werden. Dieser Umstand sorgt dafür, dass man nicht verblutet. Das Gerinnsel sollte sich aber wirklich nur an der verletzten Stelle bilden und nicht im ganzen Körper, weswegen physiologisch auch keine Thrombosen in den Gefäßen entstehen. Bei Antiphospholipidsyndrom-PatientInnen liegt eine Störung des Blutgerinnungssystems vor, da sich Blutgerinnsel einfach so, ohne vorhergegangene Verletzung bilden. Blutgerinnsel in den Gefäßen werden Thromben genannt, der dadurch entstandene Gefäßverschluss Thrombose. Thrombosen können sich überall im Körper bilden, in Organen, Arterien, Venen, der Haut oder der Peripherie. (Schneider ed. 2004, S. 46)

3.2 Pathophysiologien der Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper sind Autoantikörper, die gegen phospholipidbindende Proteine gerichtet sind. Sie binden an das vaskuläre Endothel und an Thrombozyten und können so Thrombosen verursachen. (Battegay ed. 2013, S. 493)

Zu diesen Phospholipiden zählen z.B.: Cardiolipin, Phosphatidylserin oder Phosphatidylethanolamin. Sie sind Bestandteile der Zellmembranen im Gehirn, im Herz oder auch in der Leber.

Die beiden Hauptzielantigene der Antiphospholipid-Antikörper sind das β_2 -GPI (Syn. Apolipoprotein H) und Prothrombin. Weitere Antigene sind aktiviertes Protein C, Protein S, Annexin V, oxLDL und Faktor XII. Antiphospholipid-Antikörper lösen Reaktionen an den Oberflächen der Phospholipide aus, die genaue Pathophysiologie der thromboseinduzierenden Wirkung ist bisher noch nicht geklärt.

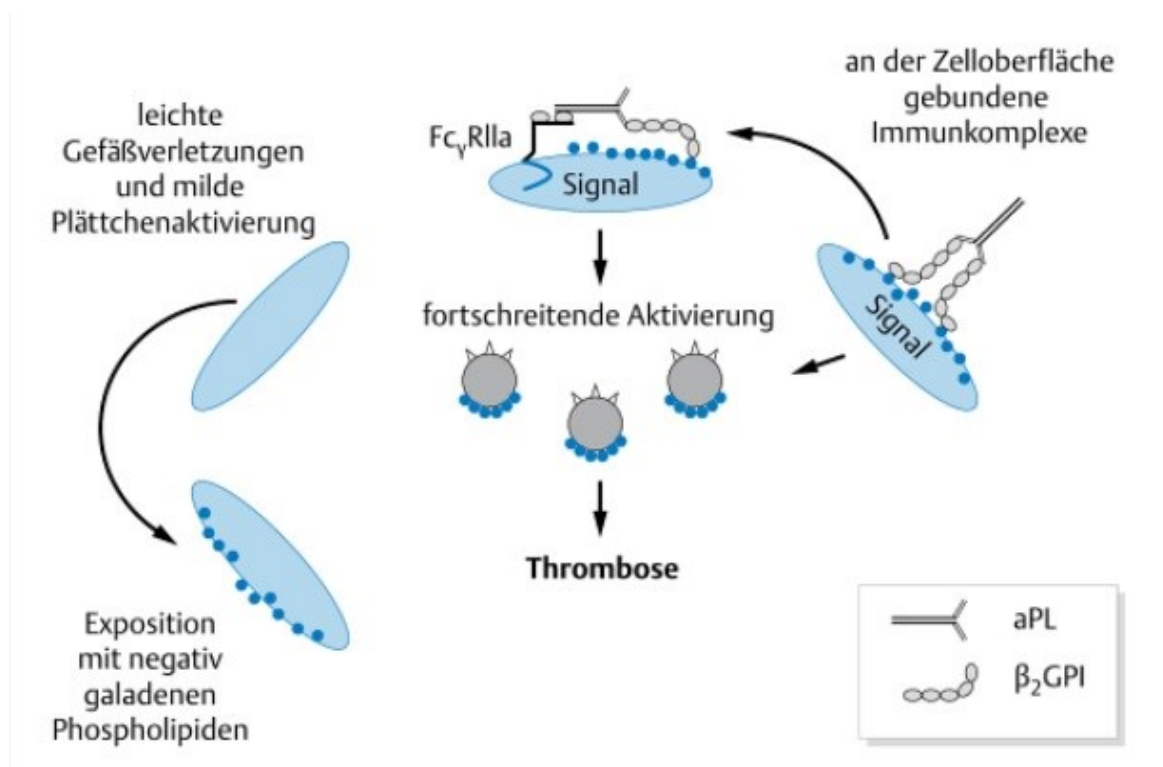


Abbildung 1: Pathophysiologie des Antiphospholipidsyndroms, Barthels ed. 2003, S.279

Es gibt unterschiedliche Ansätze:

- „Antiphospholipid-Antikörper stören endogene antikoagulatorische Mechanismen (Zerstörung des Annexin-V-Schutzschildes der Plazenta, Hemmung des Protein-C-Pathways, Hemmung von Antithrombin)
- Es kommt zur Bindung und konsekutiven Aktivierung von Thrombozyten mit Thrombinbildung an der Oberfläche.
- Es finden Interaktionen mit Endothelzellen statt, in deren Verlauf es zur Expression von Adhäsionsmolekülen und Bindung von Gewebefaktor (Tissue-Faktor) sowie weiterer Gerinnungsfaktoren aus der Zirkulation kommt.
- Die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), der ebenfalls an negativ geladene Oberflächen und phospholipidabhängigen Faktor Xa bindet, führt zu einer vermehrten Thrombingenerierung.
- Es kommt zur Hemmung der Fibrinolyse durch Blockade des endothelialen Annexin-II-Rezeptors, an den tPA und Plasminogen binden
- Das Komplementsystem wird aktiviert.“ (Barthels ed. 2003, S.279-280)

3.3 Inzidenz und Prävalenz

Die Prävalenz von erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern bei der gesunden Bevölkerung liegt zwischen 2-5%. Bei gesunden schwangeren Frauen bei < 5%, außerdem beachtenswert ist, dass die Inzidenz im Alter zunimmt. Bei eigentlich gesunden Kindern mit banalen Infekten kommen Antiphospholipid-Antikörper in bis zu 28% der Fälle vor. (Barthels ed. 2003, S.280)

Es wurde außerdem eine genetische Häufung von Schneider ed. (2003, S.46) beschrieben. Bei 10% der Betroffenen tritt es auch familiär auf.

3.4 Autoantikörper

Die große Bedeutung von Autoantikörpern besteht wegen des häufigen Auftretens von Autoimmunkrankheiten (Prävalenz 3-5%). Zu den häufigsten Autoimmunerkrankungen zählen rheumatoide Arthritis, autoimmune

Schilddrüsenerkrankungen, neben dem Antiphospholipidsyndrom und autoimmunen Lebererkrankungen. (Konrad, Schößler & Hiepe 2001,S.13)

3.4.1 Definition

Konrad, Schößler & Hiepe (2001,S.11) definieren Autoantikörper als Immunglobuline (=Antikörper), die gegen körpereigene Antigene (=Autoantigene) gerichtet sind. Zu den Autoantigenen zählen:

- Proteine (z.B. intrazelluläre Enzyme, Rezeptoren, Strukturproteine)
- Glykoproteine (z.B. Beta-2 Glykoprotein I)
- Nukleinsäuren (z.B. DNA, RNA)
- Phospholipide (z.B. Cardiolipin)
- Glykosphingolipide (z.B. Ganglioside)

Autoantikörper sind vor allem im Serum zu finden und können durch Kontakt mit Antigenen gebildet werden, welche dann nicht-natürliche oder pathologische Autoantikörper genannt werden. Ohne diesen Kontakt handelt es sich um natürliche Autoantikörper, die ihrer physiologischen Rolle als erste Infektabwehr oder Immunregulation nachkommen. Nicht-natürliche Autoantikörper können auch pathogenetisch wirksam sein, beispielweise bei der Blockierung oder Stimulierung von Rezeptoren.

Nicht-natürlichen Autoantikörpern kommt vor allem dann eine große Bedeutung zu, wenn sie nur bei einer bestimmten Erkrankung nachweisbar sind.

3.4.2 Nachweis von Autoantikörpern

Autoantikörper sind heterogen, was bedeutet, dass sie ein unterschiedliches Spektrum an Epitopen oder Peptiden erkennen, was zur Folge hat, dass mit unterschiedlichen Assays unterschiedliche Subgruppen von Autoantikörpern erfasst werden können, außerdem können die Ergebnisse eines Labortests je nach

eingesetzter Methode unterschiedlich sein, was den Nachweis von Autoantikörpern zu einem komplizierten Unterfangen macht.

Die Sensitivität gibt an, bis zu welchem Grad ein Test in der Lage ist, sämtliche positive Fälle zu ermitteln, hat aber den Nachteil, dass sich auch falsch positive Ergebnisse darunter befinden können. Der Vorteil eines sehr sensitiven Tests ist die Minimierung von falsch negativen Befunden.

Die Spezifität gibt hingegen an, bis zu welchem Grad ein Test alle tatsächlich Negativen ermittelt. Die Spezifität beinhaltet möglichst wenig falsch positive Ergebnisse. (Lehmann 2005, S. 490)

Falsch positive oder falsch negative Ergebnisse können immer auftreten, so lange nur eine Nachweismethode angewandt wird. Laut Conrad, Schößler & Hiepe (2001, S.13) „hat sich in der serologischen Diagnostik von Kollagenosen die Kombination Screening auf antinukleäre Antikörper mittels direkter Immunfluoreszenz plus nachfolgende Differenzierung mittels Enzymimmunoassay bewährt.“ Eine höhere Assay-Sensitivität hat oft eine niedrigere Spezifität eines Autoantikörpers zur Folge. Man sollte also vor Anwendung des Routineverfahrens das Sensitivitäts/Spezifitätsverhältnis genau abwägen und auch auf die jeweiligen laborinternen Gegebenheiten eingehen. Auch die vorgegebenen Grenzwerte bei gängigen Assays sollten vom Arzt/ der Ärztin kritisch hinterfragt werden. Bewährt hat sich die Abstufung in schwach positiv, positiv, stark positiv etc. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.13-14)

3.5 Anti-Cardiolipin-Antikörper

Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL) sind die wichtigsten Autoantikörper aus der Gruppe der Phospholipide, welche erstmals 1983 durch Harris et al. nachgewiesen wurden. Dies ermöglichte gemeinsam mit den von Hughes gefundenen Symptomen und der in-vitro verzögerten Gerinnung die Definition, Diagnostik und Therapie des Antiphospholipidsyndroms. Zum Nachweis des Anti-Cardiolipin-Antikörpers dient meistens der Enzymimmunoassay mit gereinigtem Cardiolipin in Anwesenheit des

Kofaktors β_2 -Glykoprotein I (β_2 -GPI), seltener der Radioimmunoassay. Nicht etabliert hingegen ist die FACS-Analyse.

Zum Nachweis von aCL muss auch humanes β_2 -GPI vorhanden sein, ist β_2 -GPI nicht vorhanden, treten typischerweise Infektionskrankheiten auf, auf welche ich später unter dem Punkt „Differentialdiagnosen“ näher eingehe.

Anti-Cardiolipin-Antikörper sind die diagnostischen Marker des Antiphospholipidsyndroms. Zumeist steht APS in direktem Zusammenhang mit dem Vorhandensein von aCL.

Anti-Cardiolipin-Antikörper sind auch bei folgenden Erkrankungen nachweisbar: Systemischem Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, juvenile chronische Arthritis, Arthritis psoriatica und primäres Sjörgen Syndrom. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.34-35)

3.6 Lupusantikoagulans

Da die verzögerte Gerinnung, wie bereits dargelegt zuerst bei PatientInnen mit Lupus erythematoses beobachtet wurde, benannte man die dafür verantwortlichen Autoantikörper mit Lupusantikoagulans. Dies erwies sich später als unglücklich, weil die veränderte Gerinnung nicht auf LupuspatientInnen beschränkt ist und durch Lupusantikoagulans eher Thrombosen als Blutungen ausgelöst werden. Entdeckt wurde das Lupusantikoagulans 1952 von Conley und Hartmann. (Neumann 2008, S.214)

Gewisse Antiphospholipid-Antikörper können eine verlängerte Gerinnungszeit, die Antikoagulation genannt wird, vortäuschen, weswegen die unglückliche Bezeichnung Lupusantikoagulans gewählt wurde, obwohl eigentlich Thrombosen ausgelöst werden. (Battegay ed. 2013, S.493)

Folgende Kriterien zum Nachweis von Lupusantikoagulans benennen Conrad, Schößler & Hiepe (2001, S.85):

- „Verlängerte Gerinnung in einem Screening-Test

- Nachweis, dass die verlängerte Gerinnung durch einen Inhibitor verursacht wird
- Verkürzung oder Korrektur der verlängerten Gerinnungszeit im Screening-Test durch Zugabe von überschüssigem Phospholipid
- Ausschluss anderer Koagulopathien (z.B. F VIII-Inhibitor, Heparin etc.)

Bedeutend ist das Lupusantikoagulans vor allem als diagnostischer Marker des Antiphospholipidsyndroms mit einer geringeren Sensitivität als Anti-Cardiolipin-Antikörper, insbesondere in Bezug auf venöse Thrombosen. Lupusantikoagulanzen sind nicht mit Anti-Cardiolipin-Antikörpern gleichzusetzen. Anti-Cardiolipin-Antikörper sind bei vielen Infektionskrankheiten nachweisbar. Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörper sind Kofaktoren für den Nachweis von Anti-Cardiolipinantikörpern, für Lupusantikoagulans gibt es hingegen mehrere Kofaktoren (z.B. Prothrombin). Bei den meisten APS PatientInnen sind entweder Anti-Cardiolipin-Antikörper und/oder Lupusantikoagulans nachweisbar und deren Nachweis zur Diagnose deshalb erforderlich. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.86-87)

3.7 Anti- β_2 -Glykoprotein-Antikörper

1990 fand man heraus, dass der Nachweis von Anti-Cardiolipin-Antikörpern und anderen Antiphospholipid-Antikörpern durch den Kofaktor β_2 -Glykoprotein I verstärkt wird. Bei den Kardinalsymptomen des APS (Abort- und Thromboseneigung etc.) gehen Antiphospholipid-Antikörper einher mit dem Vorhandensein von β_2 -Glykoprotein I. Bei Infektionskrankheiten, wie Syphilis, AIDS, Malaria, Lepra, Borreliose, Tuberkulose, Streptokokken, Mykoplasmen, Salmonellen, Coliinfektion, Röteln oder Mumps ist dies hingegen nicht der Fall.

1994 wurde durch die Immunisierung von Mäusen mit β_2 -Glykoprotein I das Antiphospholipidsyndrom hervorgerufen und sowohl Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörper als auch Anti-Cardiolipin-Antikörper nachgewiesen. $a\beta_2$ -GPI sind wichtige Marker für Thrombosen bei APS.

Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörper haben eine höhere Spezifität als Anti-Cardiolipin-Antikörper. Von Bedeutung sind $a\beta_2$ -GPI bei der Diagnose von PAPS, SAPS und zur

Einschätzung des Thrombose- oder Abortrisikos bei Risikogruppen, wie Lupus erythematodes.

Bei Verdacht auf das APS sollte nach der Bestimmung von Anti-Cardiolipin-Antikörpern und/oder Lupusantikoagulans immer die Bestimmung von Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörpern folgen.

Es ist sowohl ein Screening auf $\alpha\beta_2$ -GPI, als auch auf Anti-Cardiolipin-Antikörper durchzuführen, da $\alpha\beta_2$ -GPI auch bei einem negativen Anti-Cardiolipin-Antikörper Ergebnis positiv getestet werden können und umgekehrt. (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.27-29)

3.8 Antiphospholipid-Antikörper induzierende Medikamente

Folgende, hier von Barthels ed. (2003, S.280) aufgelistete Medikamente können die Ursache für das Vorkommen von Antiphospholipid-Antikörpern im Blut sein:

Medikamentengruppe	Wirkstoffe
Antibiotika	Penicillin- und -derivate, Streptomycin
Antiarrhythmika	Procainamid, Quinin, Quinidin
Antihypertensiva	Propranolol, Hydralazin
Antikonvulsiva	Valproat
Psychopharmaka	Chlorpromazin

Abbildung 2: Antiphospholipid-Antikörper induzierende Medikamente, Barthels ed. 2003, S.280

4. GEFÄHRLICHE SYMPTOMATIK UND KLINISCHE MANIFESTATIONEN

Hilliges (2001, S.33) nennt folgende Symptome des APS: „Blutgerinnsel in Arterien und Venen (Thrombosen), Venenentzündungen, Lungenembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt, wiederholte Fehlgeburten, Lungenhochdruck, Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie), bläulich-rötliche Verfärbung der Haut mit netzartiger, marmorierter Zeichnung (Livedo reticularis).“

Die Antiphospholipid-Antikörper verursachen, bedingt durch die Störung der Blutgerinnung oft Thrombosen in Venen und Arterien. Diese Thrombosen können in der Peripherie, aber auch im Bereich von Gehirn, Abdomen oder des Thorax auftreten und dort schon bei jungen PatientInnen Schlaganfälle, Herzinfarkte oder Krampfanfälle auslösen. Blutungen aus kleinen Verletzungen können verlängert und verstärkt sein. Bei Frauen besteht darüber hinaus ein erhöhtes Fehlgeburtenrisiko, ausgelöst durch Infarkte im Uterus, weswegen Frauen mit rezidivierenden Aborten immer auf das APS getestet werden sollten. (Hilliges 2001, S.141)

Das APS ist eine systemische Erkrankung, die Herz, Lunge, Gehirn, Nieren, Haut, Blut, den Gastrointestinaltrakt, das Auge, das Skelett und den Hormonstoffwechsel betreffen kann. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.528-529)

Einige dieser Manifestationen möchte ich nun näher beschreiben.

4.1 Thrombosen

Thrombosen können Venen und Arterien jeglicher Größe oder Lage betreffen und wiederholt auftreten. Sie stellen die häufigste Todesursache bei PatientInnen mit APS dar.

Die Pathophysiologie von Thrombosen im Zusammenhang mit dem APS muss noch weiter erforscht werden. Eine der gängigsten Theorien beruht jedoch auf zwei Schritten. Zuerst erfolgt der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern, die entzündlich und Thrombosen auslösend auf die Zellen wirken. Im Anschluss wird die

Blutgerinnung ausgelöst, was vermutlich durch eine Infektion, Operation, Immobilität, Schwangerschaft oder durch orale Verhütungsmittel begünstigt wird.

Antiphospholipid-Antikörper binden an β_2 -Glykoprotein I, ein Plasmaprotein mit unbekannter Funktion. Dieses Protein hat fünf homologe Domänen mit zwei unterschiedlichen strukturellen Ausprägungen. β_2 -Glykoproteine I-Moleküle zirkulieren im Plasma. Kommen diese nun in Kontakt mit negativ geladenen Phospholipiden, wie zum Beispiel Cardiolipin, verändert sich ihre Struktur, das Epitop wird freigelegt und so die Entwicklung von Autoantikörpern ermöglicht. Es wird angenommen, dass β_2 -Glykoprotein I in Verbindung mit Autoantikörpern Endothelzellen, Monozyten und Thrombozyten aktivieren kann und so die Pathophysiologie von Thrombosen bewirkt.

Es wurde erforscht, dass die Erstmanifestation gleich der Zweitmanifestation ist, trat bei einem Patienten/einer Patientin also zuerst eine arterielle Thrombose auf, so ist diese höchstwahrscheinlich rezidivierend. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.528-529)

4.2 Geburtshilfliche Komplikationen

Hierbei handelt es sich um das ungeklärte Sterben von Föten, spontane Aborte oder Frühgeburten, bedingt durch Präeklampsie oder Eklampsie. Es gibt die Annahme, dass dies durch Thrombosen in den Gefäßen der Plazenta bedingt ist. Durch solche Thrombosen, die die Durchblutung und den Blutaustausch zwischen Mutter und Fötus blockieren, kann es zur Retardierung des Wachstums beim Fötus kommen. Es gibt sowohl Studien, die das Auftreten von Thrombosen in der Plazenta bestätigen, als auch welche, die zu einem gegenteiligen Ergebnis gelangen. Es scheint, als hätten Thrombosen einen eher geringen Einfluss auf die geburtshilflichen Komplikationen bei APS Patientinnen. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.529)

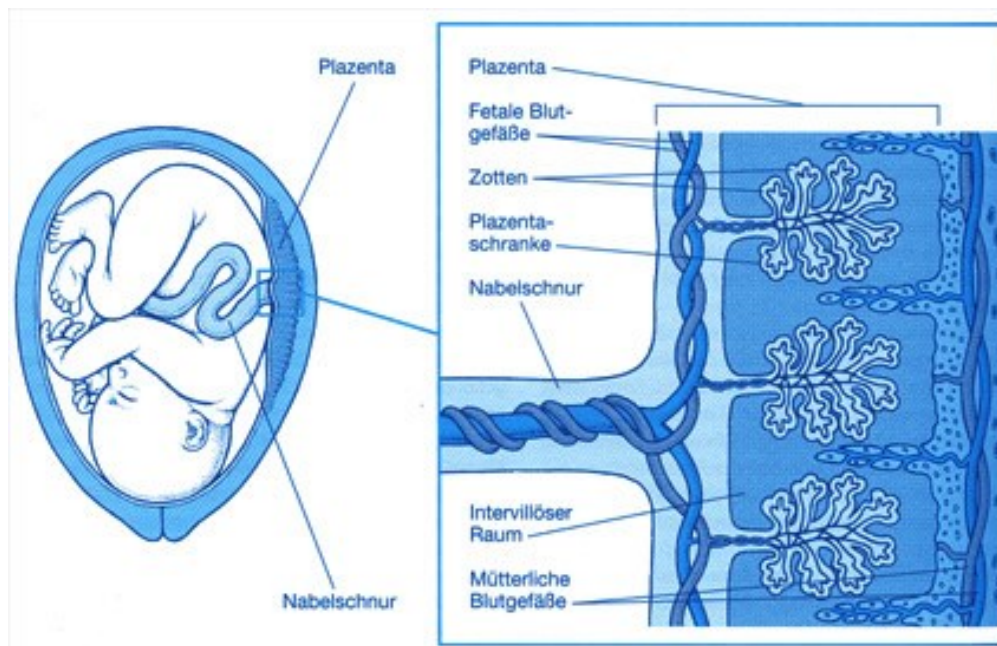


Abbildung 3: Gefäße der Plazenta und fetale Versorgung,
<http://www.labor28.de/igel/antiphospholipidsyndrom.html>, 30.10.2013

In Bezug auf die Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen besteht kein Unterschied, ob ein primäres oder sekundäres APS vorliegt.

Die normale Implantation der Blastozyste kann durch Antiphospholipid-Antikörper gestört sein. Allerdings haben Antiphospholipid-Antikörper eine protektive Wirkung gegenüber Schwangerschaftsverlusten vor der 10. SSW, während sie danach die gegenteilige Wirkung entfalten. (Rogue et al. 2004 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.312)

Während niedrige Spiegel von Anticardiolipin-Antikörpern nicht mit einer höheren Rate von geburtshilflichen Komplikation in Zusammenhang gebracht werden konnten, stehen allerdings eindeutig hohe Anticardiolipin-Antikörpern-Spiegel und der Nachweis von Lupusantikoagulans mit dem Verlust von Föten und Präeklampsie in Zusammenhang. (Pattison et al. 1993 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

„In Tierversuchen wurde eine direkt toxische Wirkung der Antiphospholipid-Antikörper auf den Fötus nachgewiesen.“ (Inbar et al. 1993 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

Außerdem fand man vermehrt Thrombosen und Fibrinablagerungen in Plazenten von APS-Patientinnen. (Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

4.3 Neurologische Manifestationen

Zu den neurologischen Symptomen zählen neben Migräne und Sehstörungen, kognitive Dysfunktion, transverse Myelopathien und Epilepsie. (Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.241)

Ebenfalls möglich sind laut Manger & Schulze-Koops (2012, S.224) Chorea und ischämische Attacken.

25% der PatientInnen mit APS erleiden innerhalb von 10 Jahren Organschäden, die vor allem auf neurologischem Gebiet auftreten. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.529)

4.4 Herz und Lunge

Hier kann es zu Herzklappenerkrankungen wie Läsionen, mäßige bis schwere Regurgitationen der Mitral- oder Aortenklappe, Stenosen der Mitral- oder Aortenklappe und Libman-Sacks-Endokarditis kommen. (Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.241)

Beim APS kann auch eine Beeinträchtigung der Lunge auftreten, z.B.: durch pulmonale Thromboembolien, diffuse Lungenblutungen und pulmonale Hypertonie. (Battegay ed. 2013, S.560)

4.5 Nierenbeteiligung

Es kann zu Thrombosen der kleinen Gefäße, Mesangiolyse, endothelialen Ablagerungen, Ischämie der Glomeruli, Mediahypertrophie, Verdickung der Intima und Thrombose und Fibrose der Arteriolen kommen. Klinisch kann dies von keiner Symptomatik, über Proteinurie bis zu Niereninsuffizienz und Hypertonie reichen. (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224)

4.6 Hautbeteiligung

Zu den Hautmanifestationen zählen Livedo reticularis, Hautulzera, pseudo-vaskulitische Läsionen, digitale Gangrän, oberflächliche papulöse Läsionen, Anetodermie, oberflächliche Thrombophlebitis und maligne atrophische papulöse Läsionen. (Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.241)



Abb. 10.11 • Livedo reticularis bei primärem Antiphospholipid-Syndrom

Abbildung 4:
Livedo reticularis
bei PAPS,
Manger &
Schulze-Koops
2012, S.224

4.7 Beeinträchtigung des Auges

PatientInnen, die an APS leiden und deren Augen betroffen sind, sehen meist auf einem oder beiden Augen verschwommen, haben schwarze Flecken im Sehfeld oder eine Amaurosis fugax, also eine vorübergehende, vollständige Verdunkelung des Auges. Eine Betroffenheit der Augen kann die Diagnose von APS enorm erleichtern und eine vorzeitige Behandlung ermöglichen, da sie eindeutige Auswirkungen auf die Lebensqualität der PatientInnen hat und somit der Gang zum Augenarzt gerne gewählt wird. APS kann den vorderen oder den hinteren Teil des Auges betreffen, die Sehbeeinträchtigung kann allerdings auch durch die Betroffenheit des Zentralnervensystems zustande kommen. Es kann also ein teilweiser oder ein

kompletter Verschluss der Blutversorgung der Retina oder aber ein Infarkt im Zentralnervensystem vorliegen. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.529)

4.8 Antiphospholipid-Antikörper bei Kindern

Meist handelt es sich bei Kindern um einen Zufallsbefund vor einer HNO-OP. Kinder haben meistens keine Symptome und es ist nur die „aktivierte partielle Thromboplastinzeit“ auffällig. Man sollte deswegen auch nicht von APS, sondern von einem „unspezifischen Inhibitorphänomen“ sprechen. Im Normalfall besteht keine Gefahr für eine Thrombose.

5. ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM UND SYSTEMISCHER LUPUS ERYTHEMATODES

Schon über 30 Jahre bevor Hughes das APS erstmals definierte, vermuteten Forscher Faktoren im Blut von Lupus PatientInnen, die für die veränderte Gerinnung verantwortlich sein müssen. Diese Faktoren bezeichneten sie deshalb als Lupusantikoagulans.

Lupus erythematodes zählt zu den Autoimmunkrankheiten oder Kollagenosen und betrifft Frauen zehnmal häufiger als Männer. Lupus ist die gebräuchliche Abkürzung der Krankheit.

Während man früher Lupus zu den Hautkrankheiten zählte, ist heute klar, dass die Krankheit sich an den verschiedensten Organen manifestieren und dort Schäden auslösen kann.

Das APS muss nicht zwangsläufig gemeinsam mit Lupus auftreten, dennoch leiden viele Lupus-PatientInnen unter dem Antiphospholipidsyndrom. Tritt APS gemeinsam mit Lupus auf spricht man vom sekundären Antiphospholipidsyndrom. (Hilliges 2001, S.16-18)

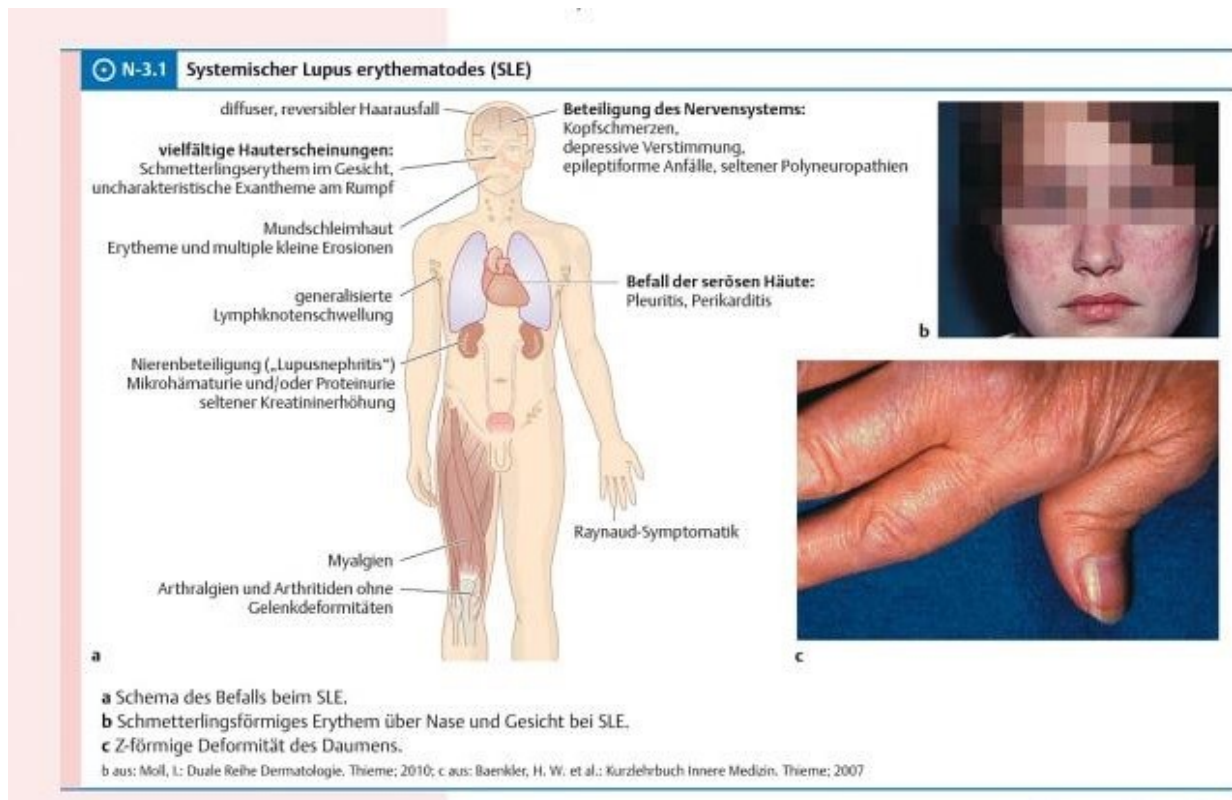


Abbildung 5: Systemischer Lupus erythematoses, Bieber et al. 2012, S. 1366

Es existieren auch Beschreibungen einer familiären Häufung des APS bei Verwandten von Lupus-PatientInnen ohne, dass diese selbst an Lupus leiden. (Manger, Schulze-Koops 2012, S.223)

6. DIAGNOSTIK

Wie bereits dargelegt, besteht die Diagnostik von APS im Wesentlichen aus zwei Teilen: Den klinischen Manifestationen und deren Klassifikationskriterien sowie der Labordiagnostik.

6.1 Klinische Klassifikationskriterien

Table 1 Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome [3]

Clinical Criteria	
Vascular thrombosis	≥ 1 clinical episodes of arterial, venous or small vessel thrombosis, in any tissue or organ confirmed by objective validated criteria by imaging or histopathology in the absence of significant evidence of inflammation in the vessel wall
Pregnancy morbidity	≥ 1 unexplained deaths of a morphologically normal foetus at or beyond the 10th week of gestation, or
	≥ 1 premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation owing to eclampsia, severe pre-eclampsia or placental insufficiency, or
	≥ 3 unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation (maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded)
Laboratory Criteria	
Lupus anticoagulant present in plasma, on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis	
IgG and/or IgM anticardiolipin antibodies present in medium or high titre in serum or plasma, on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, measured by a standardised ELISA	
IgG and/or IgM antiβ2 glycoprotein I antibodies present in titre >99th percentile, in serum or plasma, on ≥ 2 occasions at least 12 weeks apart, measured by a standardised ELISA	

Antiphospholipid syndrome is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met.
ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Abbildung 6: Klassifikationskriterien, Oku, Amengual & Atsumi 2012, S.1127

Oku, Amengual & Atsumi (2012, Table 1) berichten in einem internationalen Kontext über die Klassifikation von APS, genannt Sapporo Kriterien, die 2006 in Sydney noch einmal überarbeitet wurden. Die Überarbeitung der Kriterien in Sydney hat die Diagnose von APS sehr verbessert, aber einigen Bereichen muss dennoch noch mehr Beachtung geschenkt werden. (Devreese 2012, S.37)

Den Klassifikationskriterien nach wird APS diagnostiziert, wenn zumindest eines der beiden Kardinalsymptome, also Thrombose oder eine Fehlgeburt, bei einem Patienten/einer Patientin auftritt, der/die positiv auf das APS getestet wurde.

Genauer bedeutet dies zumindest das Auftreten einer arteriellen oder venösen Thrombose oder einer Thrombose in den kleinen Gefäßen oder der Tod eines gesunden Fötus nach der 10. Schwangerschaftswoche oder die Frühgeburt eines

gesunden Kindes vor der 34.SSW oder drei spontane Aborte vor der 10.SSW ohne andere bekannte Ursachen.

In Neumann (2008, S.214) werden die klinischen Kriterien folgendermaßen zusammengefasst:

- Rezidivierende und arterielle Thrombosen
- Spontanaborte
- Thrombozytopenie

„Thrombozytopenie: Thrombozytenzahlen $<100\ 000/\text{mm}^3$ müssen in einem Abstand von 12 Wochen bestätigt werden.“ (Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.241)

6.1.1 Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik

Angemessenheit/ Empfehlungsgrad	Patientenklientel
niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • venöse/arterielle Thrombosen bei älteren Patienten (> 50 Jahre)
moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Zufallsbefund aPTT-Verlängerung bei asymptomatischen Individuen • getriggerte Thrombose bei jungen Patienten (< 50 Jahre) • ≥ 3 Frühaborte vor der 10. SSW
hoch	<ul style="list-style-type: none"> • spontane arterielle/venöse Thrombosen bei jungen Patienten • Thrombose an ungewöhnlicher Lokalisation • Spätaborte, intrauteriner Fruchttod • jede Thrombose oder vaskuläre Schwangerschaftskomplikation bei einer Frau mit einer Autoimmunerkrankung

Abbildung 7: Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik, Barthels ed. 2003, S.284

Für die Praxis sind diese Empfehlungsgrade von Barthels ed. (2003, S.284) sehr hilfreich, nicht zuletzt um unnötige Untersuchungen zu vermeiden. Auch das Alter wird hier berücksichtigt, was durchaus Sinn macht, da ältere PatientInnen ohnehin öfter unter Thrombosen leiden.

6.2 Autoantikörper Diagnostik

6.2.1 Laborkriterien

1. Lupusantikoagulans muss mindestens zweimal im Abstand von mindestens zwölf Wochen, den Richtlinien der „International Society on Thrombosis and Hemostasis“ gemäß, nachgewiesen werden. (Brandt et al. 1995; Wisloff et al. 2002; Pengo et al. 2009 zitiert in Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.240)
2. Anti-Cardiolipinantikörper (IgG und/oder IgM) im Serum oder Plasma in mittelhohen oder hohen Titern müssen mindestens zweimal im Abstand von zwölf Wochen mit einem standardisierten Enzymimmunoessay nachgewiesen werden. (Tincani et al. 2001, Harris et al. 2002, Wong et al. 2004 zitiert in Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.240)
3. Anti- β_2 -Glykoprotein I-Antikörper (IgG und/oder IgM) im Serum oder im Titer müssen ebenfalls mindestens zweimal im Abstand von zwölf Wochen mit einem standardisierten Enzymimmunoessay nachgewiesen werden. (Reber et al. 2004 zitiert in Conrad, Schößler & Hiepe 2012, S.240)

Conrad, Schößler und Hiepe (2012, S.240) definieren die Diagnose wie folgt: „Das APS liegt vor, wenn mindestens eines der klinischen Kriterien und eines der Laborkriterien vorhanden sind.“

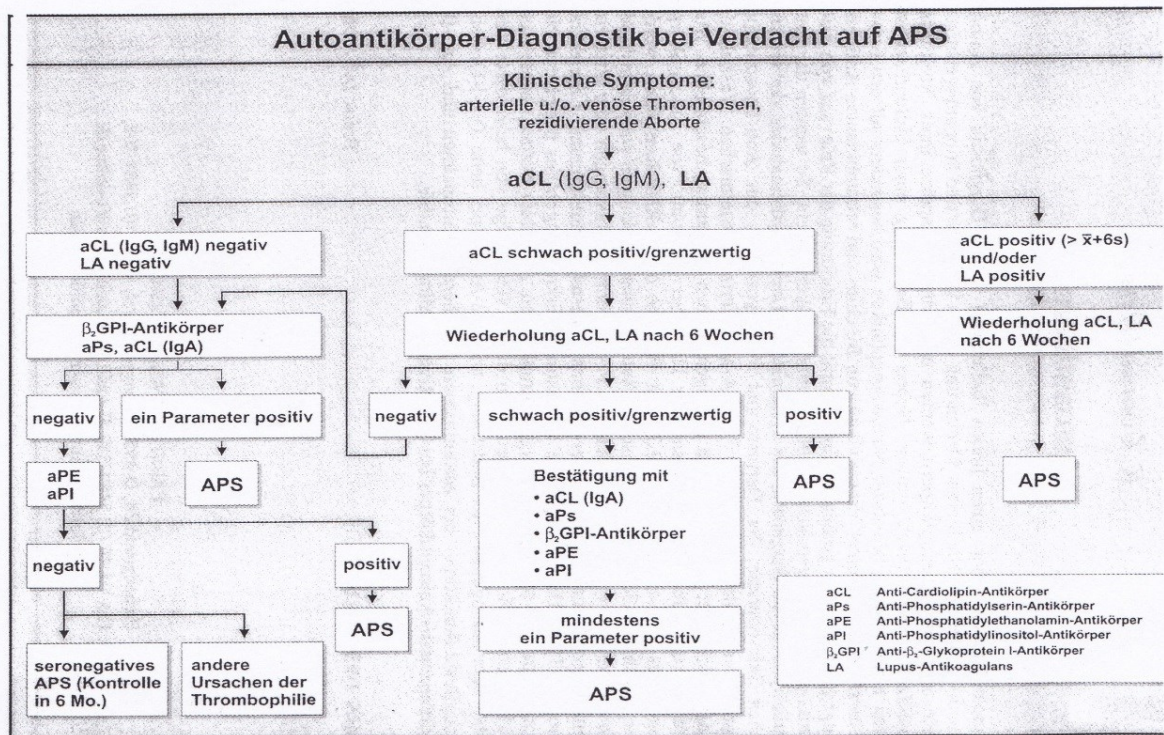


Abbildung 8: Autoantikörper-Diagnostik bei Verdacht auf APS, Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.239

Conrad, Schößler & Hiepe (2001, Anhang S.239) geben mit ihrer Grafik eine Hilfestellung für die Autoantikörper-Diagnostik bei Verdacht auf APS.

Zunächst wird untersucht, ob anti-Cardiolipin-Antikörper oder Lupusantikoagulans im Blut nachgewiesen werden können und ob dieses Ergebnis schwach positiv oder nur eines von beiden positiv ist.

Ist beides negativ, trotz eindeutiger klinischer Symptome, werden auch die Anti- β_2 -Glykoprotein I-Antikörper und Anti-Phosphatidylserin-Antikörper überprüft sowie noch einmal die aCL. Es genügt, wenn ein Parameter positiv getestet wird, um APS diagnostizieren zu können.

Bei einem schwach positiven Ergebnis werden aCL und Lupusantikoagulans nach sechs Wochen noch einmal überprüft, sollte das Ergebnis immer noch schwach positiv sein, werden wiederum aCL, a β_2 GPI, Anti-Phosphatidylserin-Antikörper, Anti-Phosphatidylethanolamin-Antikörper und Anti-Phosphatidylinositol-Antikörper überprüft. Auch hier genügt ein positiver Parameter um APS zu diagnostizieren.

Bei einem sofort positiven Ergebnis von aCL und/oder Lupusantikoagulans folgt dennoch eine Überprüfung nach sechs Wochen zur Bestätigung des Ergebnisses.

Die Labordiagnose des APS ist, aufgrund der großen Inzidenz von klinischen Symptomen, deren Auftreten allerdings auch andere Ursachen zugrunde liegen können, von enormer Bedeutung. Es fehlen aber immer noch ausreichend Standards für die Labordiagnose. Zur Ergänzung hat das „Scientific Standardisation Subcommittee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis“ striktere Richtlinien zum Nachweis von Lupusantikoagulans herausgegeben. Ein großer Fortschritt konnte auch in der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen dem Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern und dem Auftreten einer Thrombose gemacht werden, indem Antiphospholipid-Antikörper Tieren injiziert wurden. (Devreese 2012, S.37-38)

Umgekehrt kann es jedoch auch vorkommen, dass Antiphospholipid-Antikörper im Blut nachgewiesen werden, jedoch keine Symptome auftreten. Dann besteht die Möglichkeit, dass Antiphospholipid-Antikörper nur vorübergehend im Blut zu finden sind. Dies kann beispielsweise bei einem Infekt der Fall sein. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, sind Antiphospholipid-Antikörper auch bei 2% der gesunden Bevölkerung nachweisbar, die Gründe dafür sind derzeit noch unbekannt. Diese Umstände machen es notwendig, den Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern und Lupusantikoagulans im Abstand von zwei bis drei Monaten zu wiederholen. (Hilliges 2001, S.140-141)

Weiters muss erwähnt werden, dass eine Studie über PatientInnen mit den gleichen klinischen Manifestationen wie sie APS-PatientInnen aufweisen, deren Serologie allerdings negativ war, gemacht wurde. Es handelt sich dabei um das serologisch-negative-APS, welches allerdings noch nicht ausreichend erforscht ist. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.530)

Auch Manger & Schulze-Koops (2012, S.224) berichten über dieses Phänomen unter dem Namen „Antiphospholipid-Antikörper-negatives Antiphospholipidsyndrom“.

6.2.2 Screenings

6.2.2.1 Das Blutbild

Im Falle des APS dient das Blutbild vor allem zum Nachweis der Thrombopenie. (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224)

6.2.2.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit lässt auf eine gestörte Gerinnung schließen. (Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.312)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit dient vor allem dem Nachweis von Lupusantikoagulans. (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224)

6.2.2.3 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren sind besonders zur Diagnose von Thrombosen wichtig. Angewandt werden dazu die Doppler-Sonographie, die Szintigraphie und die Angiographie. Für die Erkennung einer Embolie benötigt man die Angiographie, die Szintigraphie und die Spiral-CT. Zur Diagnose von zerebralen Ergebnissen werden die CT und das MRT benötigt. (Thumb et al. 2001, S.237)

6.2.2.4 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays)

ELISA werden verwendet um Antiphospholipid-Antikörper und $\alpha\beta_2$ -GPI zu ermitteln. Die Standardisierung von ELISA gestaltete sich allerdings schwierig, weil Studien gezeigt haben, dass unterschiedliche ELISA-Sets unterschiedliche Ergebnisse liefern können. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.530)

6.3 Differentialdiagnosen

Antiphospholipid-Antikörper können bei folgenden Infektionskrankheiten vorhanden sein: HIV, Lues, Lyme disease, Masern, Mumps, Varizellen, Parvovirus, Adenovirus, Pneumokokken, Mykoplasmen und Rickettsien und auch durch folgende Medikamente verursacht werden: Chlorpromazin, Dihydralazin, Propanolol, Valproat, Amoxicillin, Streptomycin. Diese Faktoren müssen vor einer APS Diagnose ausgeschlossen werden.

Bei der Diagnose von Lues sollte zudem das APS ausgeschlossen werden, da eine falsch-positive Lues-Serologie bei APS-PatientInnen auffällig ist. (Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.312)

Antiphospholipid-Antikörper kommen auch immer wieder im Rahmen von Autoimmunkrankheiten wie Sjögren-Syndrom, Morbus Behcet und rheumatoider Arthritis, vor. (Battegay ed. 2013, S.493)

Weitere Differentialdiagnosen sind Kollagenosen, Vaskulitis, Cholesterin-Embolie-Syndrom, Malignome, Protein C- oder Protein S-Defizienz.

Das Auftreten von APS im Zusammenhang mit einer Kollagenose ist möglich, dabei handelt es sich dann um ein sekundäres Antiphospholipidsyndrom. (Thumb et al. 2001, S.237)

7. THERAPIE

7.1 Medikamentöse Standardtherapie

Die Standardtherapie beinhaltet laut Yang, Kruh & Foster (2012, S.531) Aspirin, Warfarin und Hydroxichloroquin. Warfarin kann durch niedermolekulares Heparin ersetzt werden.

Hilliges (2001, S.142) empfiehlt bei einem leichten APS gar keine Therapie. Vielen weiteren PatientInnen mit wenigen Symptomen kann schon durch niedrig dosiertes (100mg/Tag) Acetylsalicylsäure (Aspirin) geholfen werden. Sie empfiehlt außerdem

eine Therapie mit Cumarinderivaten (z.B. Falithrom, Marcumar, Warfarin) oder eine Kombinationstherapie aus Cumarinderivaten oder Heparin plus Acetylsalicylsäure.

Cumarin ist ein Duftstoff, der z.B. in Waldmeister enthalten ist und gerinnungshemmend, entzündungshemmend und antiödematös wirkt.

Cumarinderivate sind von Cumarin abgeleitete Substanzen zur oralen Einnahme.

Eine Fibrinolyse wird von Manger & Schulze-Koops (2012, S.224) bei akuten Gefäßverschlüssen und Fehlen von Kontraindikationen empfohlen.

Im Falle eines katastrophalen Antiphospholipidsyndroms werden Plasmapherese, hohe Glucocorticoiddosen, Cyclophosphamid und eine Antikoagulationstherapie empfohlen.

7.1.1 Nebenwirkungen

Eine „milde“ Therapie mit Acetylsalicylsäure sollte, solange nicht durch schwerwiegende Symptome anders erforderlich, bevorzugt werden, da kaum Nebenwirkungen auftreten.

Eine stärkere Wirkung, allerdings auch mehr Nebenwirkungen, zu denen Blutungen, Haarausfall oder Hautausschlag mit juckenden Quaddeln (Urtikaria) zählen, haben Cumarinderivate oder Heparin.

Bei einer Therapie mit Cumarinderivaten ist eine Kontrolle des Quick- (nach Dr. Quick benannt) oder INR-Wertes („International Normalized Ratio“) alle zwei Wochen lebensnotwendig, damit es nicht zu unkontrollierbaren Blutungen kommt. (Hilliges 2001, S.142-143)

7.1.2 Immunsuppressiva

Thumb et al. (2001, S.238) erklären, dass es keine Forschungsergebnisse, die die signifikante Wirkung von Immunsuppressiva belegen, gibt. Eine Ausnahme bei Thrombopenie stellen möglicherweise Kortikosteroide dar.

Hilliges (2001, S.142) nennt Immunsuppressiva und Kortison hingegen als bewährte Therapie.

7.1.3 Lebensstiländerung

Zu allererst sollte eine Änderung des Lebensstils vorgenommen werden, um mögliche zusätzliche Risiken für Thrombosen zu minimieren. Andere Thromboserisikofaktoren wären beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes und Alter. Im Zuge der Änderung des Lebensstils sollten Übergewicht, Rauchen und zu wenig Bewegung vermieden werden. (Yang, Krug & Foster 2012, S.530-531)

7.1.4 Prognose

Der Verlauf der Krankheit wird von der Schwere und der Lokalisation der Thrombosen bestimmt. In schweren Fällen, also dem katastrophalen APS kann die Erkrankung trotz gut abgestimmter Therapie zum Tod führen. (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224)

7.2 Therapie in der Schwangerschaft

Am besten geeignet erscheint hier eine Kombinationstherapie aus niedermolekularem Heparin und niedrig dosierter Acetylsalicylsäure. Unter Heparinabgabe empfiehlt sich eine Kontrolle der Thrombozyten anfangs alle zwei bis drei Wochen, später alle vier bis sechs Wochen. Ab der 32.-34.SSW sollte die Acetylsalicylsäure abgesetzt werden, um vermehrter Blutungsneigung während der Geburt vorzubeugen. Eine Therapie mit Glucocorticoiden ist bei Schwangeren nicht zu empfehlen, da die Gefahr von Präeklampsie steigt. (Baltzer et al. 2004, S.432)

Glucocorticoide sollten nur angewandt werden, wenn die Schwere der Erkrankung dies unbedingt erfordert.

Patientinnen mit früheren Thrombosen, die bereits auf eine orale Dauerantikoagulation eingestellt sind, sollten spätestens bis zur 6. SSW auf niedermolekulares Heparin umsteigen, da dies ein viel geringeres Risiko für Blutungen, Thrombopenie und Osteoporose birgt. Niedermolekulares Heparin hat außerdem den Vorteil, dass es nur einmal täglich verabreicht werden muss.

Beim APS mit einem oder mehreren vorangegangenen Aborten empfiehlt sich ebenfalls eine Gabe von niedermolekularem Heparin und 100 mg Acetylsalicylsäure täglich ab der 10. SSW.

Zur Feststellung des Fortschrittes der Schwangerschaft und des möglichst genauen Gestationsalters sollte man einen Frühultraschall durchführen und die Ultraschalluntersuchung alle drei bis vier Wochen wiederholt werden, um das Wachstum des Fötus zu überwachen. Zudem muss die Schwangere über die Frühsymptome von Präeklampsie und Thrombose aufgeklärt werden und je nach Zustand der Schwangeren und des Babys sollte eine zeitnahe Geburt erfolgen.

Nach der Geburt wird das niedermolekulare Heparin bis zu sechs Wochen weitergegeben oder durch orale Antikoagulation ersetzt. Bei Patientinnen mit früheren Thrombosen muss anschließend die vor der Schwangerschaft durchgeführte Therapie weitergeführt werden.

(Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

7.2.1 Prognose

„Die Prognose für den Schwangerschaftsausgang hängt von der anamnestischen Vorbelastung ab. Auch bei ≥ 2 Schwangerschaftsverlusten kann in 70-80% mit einer Lebendgeburt gerechnet werden, wenn die genannten Therapiemodalitäten in Kombination mit einer engmaschigen und konsequenten Überwachung der Schwangerschaft eingesetzt werden.“ (Kutteh 1997 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

„Trotz der Gefahr einer Frühgeburt konnte bei 55 Kindern von Müttern mit APS im Alter von 5 Jahren keine erhöhte Rate von Fehlbildungen, Thrombosen oder Verzögerung der neurologischen Entwicklung festgestellt werden.“ (Ruffati et al. 1998 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

8. SCHLUSSFOLGERUNG

Das APS betrifft ca. 5% der Bevölkerung. Allerdings leiden nur 30-50% der Betroffenen unter Symptomen. Die Prognose für APS PatientInnen ist mit ausreichender Therapie und vorhergehender gründlicher Diagnostik, gut. Eine Ausnahme stellt das „katastrophale APS“ dar, welches bis zum Tod führen kann.

Meine erste Forschungsfrage, *warum APS zu Schwangerschaftsverlusten führt, welche pharmakologische Therapie während der Schwangerschaft geeignet ist und wie die Prognose für eine Lebendgeburt aussieht*, ließ sich durch ausreichende Literaturrecherche gut beantworten.

Lange Zeit wurde angenommen, dass Thrombosen in der Plazenta für die rezidivierenden Aborte verantwortlich sind. Heute scheint es, als hätten diese Thrombosen eher einen geringen Einfluss auf die geburtshilflichen Komplikationen bei APS Patientinnen. Thrombosen können aber sehr wohl zu einer Minderversorgung des Fötus führen. (Yang, Kruh & Foster 2012, S.529)

„In Tierversuchen wurde eine direkt toxische Wirkung der Antiphospholipid-Antikörper auf den Fötus nachgewiesen.“ (Inbar et al. 1993 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

Außerdem fand man vermehrt Thrombosen und Fibrinablagerungen in Plazenten von APS-Patientinnen. (Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

Es scheint als wäre der Uterus einer APS Patientin eine eher feindselige Umgebung für einen Fötus und als wären mehrere zusammenspielende Faktoren für die rezidivierenden Aborte verantwortlich.

Für Schwangere wird eine Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (100mg täglich) und nieder-molekularem Heparin empfohlen. Die Acetylsalicylsäure sollte allerdings ab der 32.SSW abgesetzt werden, um eine vermehrte Blutung während der Geburt zu vermeiden. (Baltzer et al. 2004, S.432)

Um eine gute Prognose einer Schwangerschaft zu erzielen, empfiehlt sich eine gut abgestimmte medikamentöse Therapie in Kombination mit regelmäßigen Untersuchungen. Dies ermöglicht auch einer Schwangeren mit ≥ 2

Schwangerschaftsverlusten die Chance ein gesundes Kind zu gebären. (Kutteh 1997 zitiert in Schneider, Husslein & Schneider 2006, S.313)

Auch zur Beantwortung meiner 2. Forschungsfrage, nämlich der nach *klinischen Kriterien und Laborkriterien zur Diagnose von APS* wurde ich in meiner Literaturlauswahl fündig.

Die Grundlage der klinischen Kriterien bildet der internationale Kontext über die Klassifikation des APS, genannt Sapporo Kriterien, die 2006 in Sydney noch einmal überarbeitet wurden, wodurch die Diagnose von APS sehr verbessert wurde. (Devreese 2012, S.37)

Die wichtigsten klinischen Kriterien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Rezidivierende und arterielle Thrombosen
- Spontanaborte
- Thrombozytopenie

Neumann (2008, S.214)

Barthels ed. (2003, S.284) reiht die klinischen Kriterien sogar nach deren Indikation zur Labordiagnostik von APS, was für die Praxis von enormer Bedeutung ist.

In der Labordiagnostik ist der Nachweis von Lupusantikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörpern und Anti- β_2 -Glykoprotein I Antikörpern Standard, die dafür verwendeten Screenings sind allerdings oftmals noch nicht standardisiert, weswegen es bei den Ergebnissen zu Abweichungen kommen kann.

Bei der Therapie herrscht Einigkeit über den Einsatz von Antikoagulationsmitteln in Form von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure sowie Heparin und Cumarin. Bei der Gabe von Immunsuppressiva gibt es jedoch Auffassungsunterschiede.

Ein wichtiger Teil der Therapie ist darüber hinaus eine Änderung des Lebensstils um Faktoren, die ein zusätzliches Risiko für Thrombosen darstellen könnten, zu minimieren. (Yang, Krug & Foster 2012, S.530-531)

Der Verlauf der Krankheit wird von der Schwere und der Lokalisation der Thrombosen bestimmt. (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224)

Durch die Komplexität, die eine Autoimmunerkrankung mit sich bringt, ist das APS in der Bevölkerung trotz seines häufigen Vorkommens weitgehend unbekannt.

Zur Erforschung der genauen Pathophysiologie werden noch weitere Studien benötigt.

Auch Diagnostik und Therapie sind sehr komplex und die Standardisierung der dafür verwendeten Kriterien und Labortests muss noch verbessert und vereinheitlicht werden.

Die richtige Diagnosefindung sowie die akkurate Therapie sind jedoch von enormer Bedeutung für die Lebensqualität von APS PatientInnen.

LITERATURVERZEICHNIS

Yang, P, Kruh, J, N, Foster, C, S (2012) ‚Antiphospholipid antibody syndrome‘, current opinion in ophthalmology, vol. 23, no. 6.

Devreese, K, M, J (2012) ‚Antiphospholipid antibodies: evaluation of the thrombotic risk‘, elsevier: thrombosis research, vol. 130, no. 1.

Giannakopoulos, B, Krilis, S, A (2013) ‚The Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome‘, The New England Journal of Medicine, vol.368, no. 11.

Oku, K, Amengual, O, Atsumi, T (2012) ‚Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome‘, European Journal of Clinical Investigation, vol. 42

Hilliges, I, M (2001) Rat und Hilfe bei Lupus – alles zur Entstehung und Behandlung der Schmetterlings-Krankheit und anderer Kollagenosen. Thieme Verlag, Stuttgart.

Conrad, K, Schößler, W, Hiepe, F (2001) Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. Pabst Science Publishers, Lengerich.

Neumann, H, A (2008) Das Gerinnungssystem. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin.

Baltzer, J, Friese, K, Graf, M, Wolff, F (2004) Praxis in der Gynäkologie und Geburtshilfe – Das komplette Praxiswissen in einem Band. Thieme Verlag, Stuttgart.

Schneider, H, Husslein, P, Schneider, K, M (2006) Die Geburtshilfe. 3.Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.

Thumb, N, Pröll, H, Czurda, R, Siegmeth, W, Smolen, J (2001) Praktische Rheumatologie. 4. Auflage, Springer Verlag, Wien.

Battegay, E (Herausgeber) (2013) Siegenthalers Differentialdiagnose: Innere Krankheiten vom Symptom zur Diagnose. 20.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

Conrad, K, Schößler, W, Hiepe, F (2012) Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen – ein diagnostischer Leitfaden. 4.Auflage, Pabst Science Publishers, Lengerich.

Bieber, C, Baenkler, H-W, Arasthé, K, Brandt, R, Chatterje, T (2012) Duale Innere Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart.

Manger, B, Schulze-Koops, H (2012) Checkliste Rheumatologie. 4.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

Barthels, M (Herausgeber) (2003) Das Gerinnungskompandium – Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart.

Schneider, M (Herausgeber) (2004) Lupus erythematodes – Information für Erkrankte, Angehörige und Betreuende. 2.Auflage, Steinkopff Verlag, Darmstadt.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:

Pathophysiologie des Antiphospholipidsyndroms (Barthels ed. 2003, S.279).....4

Abbildung 2:

Antiphospholipid-Antikörper induzierende Medikamente (Barthels ed. 2003, S.280).....10

Abbildung 3:

Gefäße der Plazenta und fetale Versorgung
(<http://www.labor28.de/igel/antiphospholipidsyndrom.html>, 30.10.2013).....13

Abbildung 4:

Livedo reticularis bei PAPS (Manger & Schulze-Koops 2012, S.224).....15

Abbildung 5:

Systemischer Lupus erythematoses (Bieber et al. 2012, S. 1366).....15

Abbildung 6:

Klassifikationskriterien (Oku, Amengual & Atsumi 2012, S.1127).....18

Abbildung 7:

Empfehlungsgrade für die Indikation zur Diagnostik (Barthels ed. 2003, S.284).....19

Abbildung 8:

Autoantikörper-Diagnostik bei Verdacht auf APS (Conrad, Schößler & Hiepe 2001, S.239).....21