

## Antiphospholipid-Syndrom

### Definition und Klinik

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die durch das Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen (insbesondere tiefe Bein- und Becken- oder Armvenenthrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall) und/ oder Schwangerschaftskomplikationen (Frühaborte und -geburten) charakterisiert ist.

Das APS kann isoliert auftreten (Primäres APS) oder als Sekundäres APS in Zusammenhang mit einer Grunderkrankung (z. B. SLE, Malignome) assoziiert oder aber medikamenteninduziert sein.

Ein erhöhtes Risiko für APS besteht bei der Trias: **arterielle oder venöse Thrombosen, Aborte, Thrombozytopenie.**

Das katastrophale Antiphospholipid-Syndrom ist die schwerste Verlaufsform, die simultan oder innerhalb von einer Woche an drei oder mehr Organsystemen in Verbindung mit dem labordiagnostischen Nachweis und dem histopathologisch bestätigten Verschluss von kleinen Gefäßen auftritt.

### Klassifikationskriterien des APS

#### Klinisch

1. Eine oder mehrere durch bildgebende Verfahren oder histologisch bestätigte Thrombosen (arteriell oder venös oder in kleinen Gefäßen) ohne signifikante Entzündung der Gefäßwand.
2. Schwangerschaftskomplikationen
  - drei oder mehr ungeklärte Spontanaborte vor der 10. SSW bei Ausschluss hormoneller und Chromosomen-Anomalien
  - mindestens eine Fehlgeburt eines morphologisch normalen Feten in oder nach der 10. SSW
  - mindestens eine Frühgeburt mit normaler Morphologie vor der 34. SSW wegen (Prä)eklampsie oder Plazentainsuffizienz

#### Labordiagnostisch (zweimaliger Nachweis im Abstand von mind. zwölf Wochen)

1. Positives Lupus-Antikoagulans (LA)
2. Cardiolipin-IgG- oder IgM-Antikörper (aCL) (> 99. Perzentile)
3.  $\beta_2$ -Glykoprotein I-IgG oder -IgM-Antikörper (Anti- $\beta_2$ -GPI) (> 99. Perzentile)

Ein APS liegt vor bei mindestens **einem klinisch** und **einem serologisch** erfüllten Kriterium (mindestens zwölf Wochen und maximal fünf Jahre zwischen dem positiven Labortest und dem klinischen Ereignis).

Bei starkem klinischen Verdacht und persistierenden negativen LA, aCL und Anti- $\beta_2$ -GPI (SNAPS, seronegatives APS) sollten weitere Phospholipid-Antikörper (z. B. Phosphatidylserin-AK, aCL-IgA, Anti- $\beta_2$ -GPI-IgA) bestimmt werden.

### Indikationen zur Untersuchung auf APS

- rezidivierende thromboembolische Ereignisse insbesondere bei jüngeren Patienten < 50 J. (tiefe Beinvenenthrombosen, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzklappenerkrankung, Lungenembolien, Augenvenenthrombose, Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Spät- oder Frühabort, Frühgeburt, Gestose
- Systemischer Lupus erythematodes
- Thrombozytopenie (< 100 G/l)
- Livedo reticularis
- Amaurosis fugax
- paradoxe Blutungen oder aPTT-Verlängerung

### Hohes Risiko für APS:

- LA-Positivität
- dreifache Positivität (LA, aCL, Anti- $\beta_2$ -GPI)
- persistierende mittelhohe bis hohe aCL

## Labordiagnostik

Um eine ausreichende Sensitivität zu erzielen, sind alle drei o. g. Laborteste indiziert. Das Lupus-Antikoagulans wird durch Gerinnungstests identifiziert. Nach aktuellen Richtlinien müssen mindestens zwei Screeningtests eingesetzt werden. Am verbreitetsten ist die Kombination einer LA-sensitiven aPTT (activated partial thromboplastin time) mit der dRVVT (dilute Russel's viper venom time).

Die Bestimmung von Cardiolipin- und  $\beta_2$ -Glykoprotein I-AK erfolgt mit immunologischen Testverfahren (EIA). Lupus-Antikoagulans ist der stärkste Prädiktor eines APS gefolgt von aCL und Anti- $\beta_2$ -GPI. Die Spezifität der IgG-Antikörper ist höher als die der IgM-Antikörper. Da Phospholipid-AK besonders vom IgM-Isotyp auch passager bei Infektionserkrankungen oder medikamenteninduziert auftreten können, ist zur Diagnosestellung eines APS die Bestätigung des ersten positiven Befundes nach zwölf Wochen erforderlich. Niedrige Antikörperspiegel sind von fraglicher Relevanz.

### Material:

- Lupus-Antikoagulans (Citratblut)
- Cardiolipin-IgG-/IgM-AK (Serum)
- $\beta_2$ -Glykoprotein I-IgG/-IgM-AK (Serum)
- Phosphatidylserin-IgG/-IgM-AK (Serum)

### Literatur:

1. von Landeberg P, Rodriguez-Garcia JL, Khamashta MA. Autoimmunerkrankungen - Ein Leitfaden für Hausärzte, Antiphospholipid-Syndrom, 2013 Pabst Science Publishers
2. Conrad K, Schößler W, Hiepe F. Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen - Ein diagnostischer Leitfaden, 2012 Pabst Science Publishers
3. Miyakis S. et al. International Consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS), J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306
4. Lakos G. et al. International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti- $\beta_2$ -Glycoprotein I Testing, Arthritis & Rheumatism, Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 1-10
5. Nayfe R. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome, Rheumatology 2013;52:1358-1367