

# 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 APS-Risiko besteht bei der Trias: **arterielle oder venöse Thrombosen, Aborte und Thrombozytopenie.**

Das katastrophale APS 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.

Die 2023 aktualisierten **APS-Klassifikationskriterien** von **ACR/EULAR** umfassen ein viel breiteres Spektrum klinischer Merkmale und eine Neudefinition der Schwangerschaftskomplikationen. Die **Einstufung als APS** erfolgt nun, **wenn die Eingangskriterien erfüllt sind** (mindestens 1 klinisches und 1 Laborkriterium innerhalb von 3 Jahren) **und mindestens 3 Punkte aus den klinischen Bereichen und 3 Punkte aus dem Laborbereich erzielt werden** (s. Tab. 1 auf der Rückseite).

## Labordiagnostik

Lupus-Antikoagulans (LA) ist der stärkste Prädiktor eines APS gefolgt von Cardiolipin-AK (aCL) und  $\beta_2$ -Glykoprotein I-AK (a $\beta_2$ GPI). Um eine ausreichende Sensitivität zu erzielen, sind alle drei o. g. Labortests indiziert.

Das LA wird durch Gerinnungstests (mindestens zwei Screeningtests) identifiziert. Am weitesten verbreitet ist die Kombination einer LA-sensitiven aPTT (activated partial thromboplastin time) mit der dRVVT (diluted Russel's viper venom time). Es wird empfohlen, LA vorzugsweise nicht während des akuten thromboembolischen Ereignisses und vor Beginn einer Antikoagulantien-Therapie durchzuführen. Während der Schwangerschaft sollten LA-Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden.

Die Bestimmung von aCL und anti- $\beta_2$ GPI erfolgt mit immunologischen Testverfahren (z. B. CLIA). Die Spezifität der IgG-AK ist höher als die der IgM-AK. Da AK vom IgM-Isotyp insbesondere auch passager bei Infektionserkrankungen oder medikamenteninduziert auftreten können, ist zur Diagnosestellung eines APS die Bestätigung des ersten positiven Befundes nach zwölf Wochen erforderlich. Niedrige AK-Spiegel sind von fraglicher Relevanz.

## Labormerkmale der neuen APS-Klassifikation

- 1) Quantifizierung der Einzel-, Doppel- und Dreifach-aPL-Positivität auf der Grundlage verschiedener Domänen und Gewichtung.
- 2) Trennung von Cardiolipin-AK (aCL)-/ $\beta_2$ -Glykoprotein I-AK (a $\beta_2$ GPI) in IgG- und IgM-Isotypen, um zu vermeiden, dass aPL-positive Patienten mit isolierten aCL-/a $\beta_2$ GPI-IgM-Isotypen in die gleichen Patientenkohorte einbezogen werden, wie diejenigen mit aCL-/a $\beta_2$ GPI-IgG-Isotypen.
- 3) Definition von zwei Stufen der aCL-/a $\beta_2$ GPI-Positivität, die als klinisch relevant angesehen werden (moderat oder deutlich erhöhte IgG- oder IgM-AK-Konzentrationen).

## 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 erythematoses

## APS kann in Betracht gezogen werden bei:

- Thrombozytopenie (< 100 G/l)
- Livedo reticularis
- Amaurosis fugax
- Paradoxen Blutungen oder aPTT-Verlängerung
- Personen (<50 Jahre) nach provozierter VTE durch unverhältnismäßig milden Umweltfaktor
- Personen (<50 Jahre) mit kognitiver Dysfunktion oder Herzklappenerkrankung mit Nachweis anderer systemischer Autoimmunerkrankungen)

## Untersuchungsmaterial:

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

Die neuen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für das APS erreichen durch die Anhebung der Grenzwerte für die positive Wertung der Labortests und die geringere Gewichtung der weniger spezifischen IgM-aPL (1 Punkt) gegenüber persistierendem Lupus-Antikoagulans und den IgG-aPL (je nach Höhe 4-7 Punkte) eine sehr hohe Spezifität von 99 % bei allerdings geringerer Sensitivität und dürfen deutlich besser geeignet sein, APS-Patienten zu charakterisieren.

**Tab.1: Gewichtung der APS-Klassifikationskriterien (ACR/EULAR, 2023)**

([www.rheumamanagement-online.de](http://www.rheumamanagement-online.de), mod.)

Klinische Domänen	Punkte
<b>Venöse Thromboembolie (VTE)</b>	
- mit hohem VTE-Risikoprofil	1
- ohne hohes VTE-Risikoprofil	3
<b>arterielle Thrombose</b>	
- mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil	2
- ohne hohes kardiovaskuläres Risikoprofil	4
<b>Mikrovaskuläre Manifestationen</b>	
- vermutet	2
- etabliert	5
<b>Schwangerschaftskomplikationen</b>	
- 3 konsekutive Frühaborte (<10.SSW) und/oder Fruchttod in der 10.-15. SSW	1
- Fruchttod in der 16.-33.SSW ohne schwere Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz	1
- schwere Präeklampsie oder schwere Plazentainsuffizienz < 34. SSW mit/ohne Fruchttod	3
- schwere Präeklampsie und schwere Plazentainsuffizienz < 34. SSW mit/ohne Fruchttod	4
<b>Herzklappen</b>	
- verdickt	2
- Vegetationen	4
<b>Thrombozytopenie (min 20-130 G/l)</b>	2
<b>Labordomäne (aPL)</b>	<b>Punkte</b>
<b>Lupus-Antikoagulans (LA) – ohne Interferenz mit Antikoagulantien</b>	
- Einmalig positiv	1
- Persistierend positiv (2x im Abstand von mindestens 12 Wochen)	5
<b>aCL und/oder aβ2GPI (EIA) – 2x im Abstand von ≥ 12 Wochen</b>	
- Nur IgM: mittel bis hoch positiv für aCL und/oder aβ2GPI	1
- IgG: mittelhoch positiv für aCL und/oder aβ2GPI	4
- IgG: hoch positiv für aCL <u>oder</u> aβ2GPI	5
- IgG: hoch positiv für aCL <u>und</u> aβ2GPI	7
<b>Abstand ≤ 3 Jahre zum klinischen Ereignis</b>	

**Literatur:**

- 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
- Lakos G. et al. International Consensus Guidelines on Anticardiolipin and Anti-β2-Glycoprotein I Testing, Arthritis & Rheumatism, Vol. 64, No. 1, January 2012, pp 1-10
- Nayfe R. et al. Seronegative antiphospholipid syndrome, Rheumatology 2013;52:1358-1367
- Devreese KMJ et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH J Thromb Haemost 2018; 16:809-813
- Barbhaiya et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification criteria. Arthritis Rheumatol 2023 Oct;75(10):1687-1702.