

Therapeutische Aspekte beim Antiphospholipidsyndrom

Therapeutic Aspects in Antiphospholipid Syndrome

Autor

Christof Specker

Institut

Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie,
Evangelische Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Schlüsselwörter

Antiphospholipidsyndrom, Anticardiolipinantikörper,
Lupusantikoagulans, Antikoagulation, Lupus erythematodes

Key words

antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibodies,
anticoagulation, lupus erythematosus, lupus anticoagulant

online publiziert 03.11.2022

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 483–489

DOI 10.1055/a-1927-0834

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christof Specker
Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie
Evangelisches Krankenhaus
Kliniken Essen-Mitte
Pattbergstr. 1-3
45239 Essen
Germany
Tel.: +49 201 84081214
Fax: +49 201 84081883
c.specker@kem-med.com

ZUSAMMENFASSUNG

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) wird klinisch durch venöse oder arterielle Thrombosen sowie Schwangerschaftskomplikationen gekennzeichnet und serologisch durch den Nachweis von Antiphospholipidantikörpern (aPL) bzw. eines Lupusantikoagulans (LA). In den letzten Jahren wurde evident, dass insbesondere bei Vorliegen aller drei serologischen Kriterien, Antikörper gegen Cardiolipin (aCL), gegen β 2-Glykoprotein-1 ($\alpha\beta$ 2-GP1) und ein positives Lupusantikoagulans, die sog. Triple-Positivität, das Risiko für (weitere) thromboembolische und geburtshilfliche Komplikationen deutlich erhöht ist. Therapeutisch werden Thrombozytenaggregationshemmer (ASS), Heparin und Vitamin K Antagonisten eingesetzt. Von der Verwendung direkter oraler Antikoagulantien beim APS wird abgeraten. Eine Immunsuppression ist für die Vermeidung weiterer thromboembolischer Komplikationen eines APS nicht wirksam.

ABSTRACT

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterised clinically by venous or arterial thrombosis and pregnancy complications and serologically by the detection of antiphospholipid antibodies (aPL) or a lupus anticoagulant (LA). In recent years, it has become evident that the risk of (further) thromboembolic and obstetric complications is significantly increased if all three serological criteria are present: antibodies against cardiolipin (aCL), antibodies against β 2-glycoprotein-1 ($\alpha\beta$ 2-GP1), and a positive lupus anticoagulant – a constellation called triple positivity. Low-dose aspirin (LDA), heparin and vitamin K antagonists are the mainstays of treatment. The use of direct oral anticoagulants in APS is not recommended. Immunosuppression is not effective in preventing further thromboembolic manifestations of APS.

Definition und Klassifikation

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die klinisch durch venöse oder arterielle Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen gekennzeichnet ist und serologisch durch den Nachweis von Antiphospholipidantikörpern (aPL). Das APS kann als alleinige Erkrankung (primäres APS) oder in Verbindung mit einem systemischen Lupus erythematodes (oder verwandten Autoimmunerkrankungen) auftreten (sekundäres APS) [1].

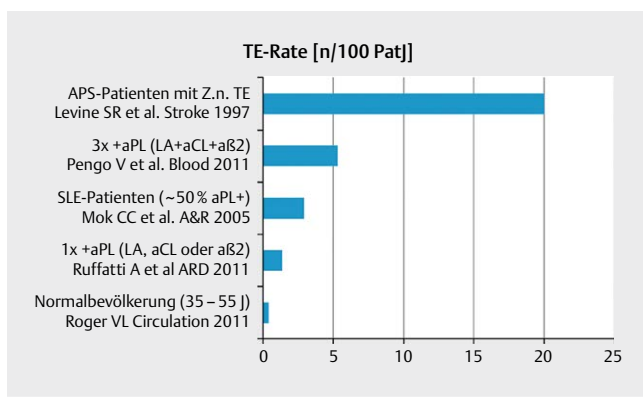
Für die Therapieentscheidung ist es wichtig, die klinischen und serologischen Kriterien des APS zu kennen und damit das Risiko-

profil der Patientinnen besser einschätzen zu können. Die Klassifikationskriterien wurden öfter überarbeitet. Seit 2006 gelten die in ► **Tab. 1** aufgeführten Sydney-Klassifikationskriterien des APS [2]. Klinisch werden eindeutige Befunde einer arteriellen oder venösen Durchblutungsstörung (ohne andere Ursachen) gefordert und serologisch *anhaltend* (mindestens 2-mal im Abstand von mindestens 12 Wochen) und *deutlich* (über 40 U/ml bzw. über der 99. Perzentile des Labortests) erhöhte Titer von IgG- oder IgM-Antikörpern gegen Cardiolipin (CL) und/oder β 2-Glykoprotein-1 (β 2-GP1) und/oder der eindeutige und wiederholte (\geq 12 Wochen) Nachweis eines Lupusantikoagulans (LA). Grenzwerte für aPL, die auf der Nor-

► **Tab. 1** 2006 überarbeitete Klassifikationskriterien für das Antiphospholipidsyndrom [1] SSW

Klinisch	1. Ein oder mehrere in der Bildgebung oder Histologie eindeutige venöse oder arterielle Thrombosen
	2. Schwangerschaftskomplikationen: a) sonst ungeklärter Tod eines normal entwickelten Feten ab der 10. SSW b) eine oder mehr Frühgeburten vor der 34. SSW aufgrund einer Eklampsie, Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz c) drei und mehr konsekutive Aborte vor der 10. SSW ohne chromosomale, anatomische oder hormonelle Ursachen
	3. IgG- oder IgM-Antikörper gegen β 2-glycoprotein I über der 99. Percentile des Labortests
Serologisch	1. mittelhohe (>40 U/ml) bzw. hohe (>99. Percentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-Cardiolipin-Ak (aCL)
	2. mittelhohe (>40 U/ml) bzw. hohe (>99. Percentile des Labortests) Titer von IgG- oder IgM-Cardiolipin-Ak (aCL)
	3. IgG- oder IgM-Antikörper gegen β 2-glycoprotein I über der 99. Percentile des Labortests

Ein APS wird angenommen, wenn mindestens ein klinisches und ein serologisches Kriterium vorliegen. Ein serologischer Test ist erst ausreichend, wenn er mindestens 2x im Abstand von mindestens 3 Monaten eindeutig positiv war. Wenn mehr als 5 Jahre zwischen positivem aPL-Test und der (dokumentierten) klinischen Manifestation liegen, soll das Krankheitsbild auch nicht als APS klassifiziert werden.



► **Abb. 1** Durchschnittliche jährliche Rate eines ersten thromboembolischen Ereignisses (TE) in einer weißen normalen Bevölkerung [6], in 1-fach aPL-positiven [7] und 3-fach aPL-positiven Probanden [8], bei SLE-Patienten [9] und eines weiteren TE bei APS-Patienten [10].

malverteilung in unselektionierten Spenderkollektiven fußen, sind meist deutlich niedriger als die hier gegebenen Definitionen. Wichtig ist auch, dass für die Klassifikation als APS zwischen dem positiven aPL-Test und der klinischen Manifestation nicht mehr als 5 Jahre liegen sollen (d. h. z. B., dass ein mehr als 5 Jahre zurückliegendes Ereignis und eine erst aktuell positive Bestimmung von aPL oder ein aktuelles Ereignis und ein mehr als 5 Jahre zurückliegender Nachweis von aPL nicht ausreichen).

Nur bei genauer Beachtung dieser Definitionen sind die Kriterien ausreichend spezifisch und charakterisieren die Patienten, welche auch ein entsprechendes Risiko für Thromboembolien und Schwangerschaftskomplikationen aufweisen.

Die Assoziation eines LA zu Thromboembolien wird oft als stärker berichtet als die für andere aPL. Dies scheint aber eher ein quantitatives als ein qualitatives Problem zu sein, je höher der Titer (gemessen in GPL für IgG-aPL und in MPL für IgM-aPL) der Antikörper ist, umso eher findet man auch ein LA und umso eher sind die Patienten thrombosegefährdet, was ein deutlicher Hinweis für eine pathogenetische Bedeutung der aPL ist. Dabei sind IgG-Antikörper, sowohl gegen CL wie auch gegen β 2GPI, spezifischer als die jeweiligen IgM-Ak [4]. IgM-Antikörper sind im Gegensatz zu IgG-Antikörpern oft nur passager bzw. im Rahmen von Infektionen erhöht und können auch durch Medikamente induziert werden. Ein Lu-

pusantikoagulans (LA), welches bei richtigen Voraussetzungen und Durchführung der Bestimmung (welche allerdings störanfällig ist) als stärkster Risikofaktor gilt, muss durch einen Bestätigungstest verifiziert werden [2]. Ein LA ist oft falsch positiv bei bereits eingeleiteter Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin, Vitamin K Antagonisten und direkten oralen Antikoagulantien [5].

Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen und prognostische Einschätzung

Aufgrund der Häufigkeit thromboembolischer Erkrankungen und der relativen Seltenheit von aPL stellen diese in *unselektionierten* Populationen keinen identifizierbaren Risikofaktor dar. Unter Blutspendern mit zufällig entdeckten aPL wurde über 12 Monate keine erhöhte Thromboseneigung beobachtet. Entsprechend wird das Thromboserisiko von Normalpersonen mit zufällig entdeckten aPL als gering betrachtet (<1 % pro Jahr) [6]. Verglichen mit einer Rate von 0,4/100 Patientenn Jahre (PatJ) in einer altersentsprechenden (35–55 J) weißen Normalpopulation [7] war die Rate von Thromboembolien (TE) bei Trägern (\emptyset 41 J) eines einzigen Typs von aPL mit 1,36/100 PatJ [8] nur leicht, bei Nachweis aller 3 Typen (Triple-Positivität) mit 5,3/100 PatJ [9] deutlich erhöht. Die Inzidenz von TE lag in einer Kohorte von SLE-Patienten, die zur Hälfte aPL aufwiesen, bei 2,9/100 PatJ [10] und bei APS-Patienten mit bereits vorausgegangenen thromboembolischen Manifestationen bei ca. 20/100 PatJ (► **Abb. 1**), wobei cerebrale Durchblutungsstörungen mit ca. 30/100 PatJ auftraten, wenn bereits ein Apoplex vorausgegangen war. Die Apoplex-Rate ist bei hoch-positiven aCL (>40 GPL) doppelt so hoch wie bei niedrig-positiven (<40 GPL) [11].

In einem systematischen Review aus dem Jahre 2006 [5] fand sich für SLE-Patienten mit aPL aber ohne Thromboembolien in der Vorgeschichte eine Thromboseinzidenz von 2 pro 100 PatJ. Die Odds-Ratio (OR) für Thrombosen betrug 3,20 (1,43–7,14) bei Nachweis eines LA und 6,80 (1,53–30,20) bei *hochtitrigen* aCL. Mehrere weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass konstant hohe Antikörper-Titer, insbesondere vom IgG-Typ, der eindeutige Nachweis eines LA und die Triple-Positivität (s.u.) deutliche Risikofaktoren für TE [8] und auch für Schwangerschaftskomplikationen beim APS darstellen [12–14].

► **Tab. 2** Definitionen unterschiedlicher aPL-Risikoprofile für Thromboembolien oder Schwangerschaftskomplikationen in den EULAR-Recommendations (17).

Hoch-Risiko aPL-Profil	Vorhandensein (zu 2 oder mehr Zeitpunkten im Abstand von mindestens 12 Wochen) von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lupusantikoagulans (bestimmt nach ISTH-Richtlinien) ▪ aPL-Doppel-Positivität (jede Kombination von LA, aCL * oder aß2-GP I *) ▪ aPL-Dreifach-Positivität (LA, aCL * und aß2-GP I *) ▪ dauerhaft hohe aPL * -Titer
Niedrig-Risiko aPL-Profil	Isolierte aCL oder aß2-GP I in niedriger bis mittlerer Titerhöhe, insbesondere bei nur passagerem/wechselnden Nachweis.
* Definition eindeutig erhöhter aPL siehe ► Tabelle 1 .	

Bereits seit 2005 wurde von italienischen Arbeitsgruppen über die Bedeutung der **Triple-Positivität**, des gleichzeitigen Nachweises von aCL, aß2-GP I sowie eines positiven LA, als Hoch-Risikoprofil für thromboembolische und geburtshilfliche Komplikationen beim APS berichtet [15, 16]. Seitdem wurde dies in vielen Untersuchungen bestätigt [8, 13, 17]. Je höher die Titer für aCL und aß2-GP I sind, umso eher ist auch das LA positiv und umso ausgeprägter ist das thrombophile Risiko. Im Hinblick auf die Prognose und Konsequenzen für die Therapie wurden in den EULAR-Empfehlungen von 2019 zum Management des APS [18] aPL-Profile mit niedrigem und hohem Risiko definiert (► **Tab. 2**). Zusätzliche, signifikante Risikofaktoren sind auch Anzahl und Schwere bereits stattgehabter thromboembolischer oder geburtshilflicher Komplikationen eines APS in der Vorgeschichte, das Vorhandensein allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktoren und ein deutlich erhöhter Body Mass Index (BMI) von über 30 für Schwangerschaftskomplikationen [19].

Therapie

Grundsätzliche Aspekte

Nach der Akuttherapie APS-assoziiierter thromboembolischer Komplikationen, welche sich (mit Ausnahme des Einsatzes von DOACs, s.u.) nicht von der bei anderen Thrombosepatienten unterscheidet, besteht die "Therapie" des APS vor allem in der Prophylaxe. Eine Immunsuppression hat keinen Einfluss auf die Rate thromboembolischer Komplikationen und ist damit zur Behandlung eines (alleinigen) APS nicht indiziert [20]. Eine Ausnahme stellt das sog. katastrophale APS (CAPS) dar, zu dessen spezieller Therapie auf die unten dargestellten EULAR-Empfehlungen und die weiterführende Literatur verwiesen wird [21–24].

Bei Patienten mit eindeutig positiven aPL, welche keine prophylaktische Therapie erhalten, sei es weil sie kein definierendes Ereignis aufweisen oder nur geburtshilfliche Manifestationen hatten, sollten auf jeden Fall eine strikte Thromboseprophylaxe in Hochrisiko-Situationen (wie Operationen, sonstige längere Immobilisierungen, Reisen, Wochenbett) erfolgen und allgemeine Maßnahmen der Prävention (Gewichtskontrolle, Nikotinabstinenz, Vermeiden hormoneller Antikonzeptiva mit hohem TE-Risiko) berücksichtigt werden.

Primärprophylaxe

Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen sind beim APS Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, ASS),

Heparin (unfraktioniert und niedermolekular), Vitamin K Antagonisten (Cumarine, VKA) und inzwischen auch die direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) untersucht [5, 19, 25]. Eine orale Antikoagulation mit VKA scheint zwar die effektivste Prophylaxe zu gewährleisten, geht aber auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko von 2–3% einher [26]. Dies macht eine Behandlung mit VKA bei Patienten mit aPL und ohne vorausgegangene TE (oder „Thromboembolien“) – also zur Primärprophylaxe – obsolet.

Bei immer noch spärlicher Studienlage wird die Frage der Primärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) durch niedrig dosierte ASS (LDA; 75–100 mg) viel diskutiert [27]. Bei zugrundeliegendem SLE konnte ein günstiger Effekt der TAH hierfür belegt werden [28] und auch in einer Metaanalyse von aPL-Trägern war ein Effekt in der Primärprophylaxe vor allem für arterielle Manifestationen zu sehen [26]. Empfohlen wird eine TAH mit LDA aber auch bei Patienten ohne zugrundeliegenden SLE, wenn eindeutig und persistierend erhöhte aPL, insbesondere Triple-Positivität vorliegen oder wenn nur geburtshilfliche Komplikationen eines APS in der Vorgeschichte aufgetreten sind [29, 30].

Sekundärprophylaxe

Bei serologisch und klinisch eindeutigem APS mit thromboembolischen Manifestationen wird eine dauerhafte orale Antikoagulation mit VKA empfohlen. Als therapeutisches Ziel gilt bei venösen TE eine INR von 2,0–3,0, bei arteriellen ebenfalls 2,0–3,0 oder – je nach Risiko – auch 3,0–4,0. Bei fehlender Möglichkeit einer guten INR-Einstellung oder bei Rezidiven hierunter – trotz dokumentiert ausreichender Antikoagulation – kann die orale Antikoagulation auch mit einer TAH (LDA) oder zusätzlicher Gabe von Heparin kombiniert werden, dann liegt die Ziel-INR aber nur bei 2,0–3,0 [17, 28, 29]. Für geschulte Patienten und unter anfänglich engmaschiger Kontrolle kann eine Selbstmessung der INR durch die APS-Patienten oder Angehörige erfolgen [31, 32].

Einsatz von DOACs beim APS?

Zum Einsatz von DOACs beim APS veröffentlichte 2018 eine französische Arbeitsgruppe eine Metaanalyse von Fallberichten und Fallserien [33]. Es konnten 47 Studien mit immerhin 447 APS-Patienten unter DOACs ausgewertet werden. Rivaroxaban erhielten 290 (64,9%), Dabigatran 144 (32,2%) und Apixaban 13 (2,9%) Patienten. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 12,5 Monaten wiesen 16% (73/447) der Patienten eine erneute Thrombose unter DOACs auf, 16,9% unter Faktor-Xa-Hemmern und 15% unter

dem Thrombinantagonisten Dabigatran. Eine Triple-Positivität für aPL war mit einem vierfach erhöhten Risiko für Rezidivthrombosen assoziiert (56 %, OR = 4,3 [95 %CI; 2,3–7,7], $p < 0,0001$).

Eine multizentrische, randomisierte Studie (TRAPS) untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban ($n = 59$) gegenüber Warfarin ($n = 61$) zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei Triple-positiven APS-Patienten [34]. Diese Studie wurde vorzeitig aufgrund vermehrter Komplikationen unter Rivaroxaban (mit 19 % gegenüber 3 % unter VKA) abgebrochen. Über eine mittlere Beobachtungsdauer von 569 Tagen wurden 7 Thromboembolien (TE) in der Rivaroxabangruppe (12 %) gegenüber keinem Ereignis unter Warfarin registriert. Auffällig war zudem, dass die thromboembolischen Komplikationen mit 4 ischämischen Hirn- und 3 Myokardinfarkten ausschließlich arterieller Natur waren. Im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen mit DOACs wurden auch vermehrt „Major“ Blutungen unter Rivaroxaban ($n = 4$; 7 %) gegenüber Warfarin ($n = 2$; 3 %) registriert.

Eine Metaanalyse zum Einsatz von DOACs beim APS mit 576 APS-Patienten aus 4 randomisierten klinischen Studien [35] und eine Metaanalyse mit insgesamt 835 APS-Patienten aus 7 Studien [36] bestätigten das erhöhte Risiko von insbesondere arteriellen TE bei eindeutigem APS und bei der sog. Triple-Positivität. Im März 2022 wurde dann noch eine prospektive Studie zum Einsatz von Apixaban beim (thrombotischen) APS veröffentlicht [37]. Nachdem sich auch für dieses DOAC in einer Zwischenauswertung eine hohe Rate an Schlaganfällen zeigte, wurde das Protokoll geändert, indem die Dosis von Apixaban auf 2×5 mg tgl. angehoben wurde [38]. Nachdem sich auch darunter weitere Schlaganfälle einstellten, wurde in einem weiteren Amendment beschlossen, dass alle Patienten, die auf Apixaban eingestellt waren und ein arterielles Ereignis in ihrer Vorgeschichte hatten, auf Warfarin umzustellen sind und neue Patienten nur noch einzuschließen, wenn sie ausschließlich venöse Komplikationen im Rahmen ihres APS erlitten hatten. Dennoch wurde die Studie dann vorzeitig beendet und die Schlussfolgerung der Autoren ist in der Publikation dann schon fast beschönigend: „Unter den Komponenten des primären Wirksamkeitsendpunktes kam es nur (!) bei 6 von 23 Patienten, die Apixaban erhielten, zu einem Schlaganfall, verglichen mit 0 von 25 Patienten, die Warfarin erhielten.“

Von dem Einsatz von DOACs ist zumindest beim Hoch-Risiko-aPL-Profil, insbesondere bei der sog. Triple-Positivität und bei vorbestehenden arteriellen Thromboembolien dringend abzuraten. Sie bieten für venöse Manifestationen keinen besseren Schutz als die konventionelle Antikoagulation und sie erhöhen das Risiko für arterielle TE, insbesondere für Schlaganfälle beim APS deutlich. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die European Society of Cardiology raten von dem Einsatz aller DOACs bei allen APS-Patienten ab [39, 40], in Deutschland hat das BfArM in einem „Rote-Hand-Brief“ vor dem Einsatz von (allen) DOACs beim APS gewarnt [41]. Die EULAR-Leitlinien raten von der Verwendung von Rivaroxaban bei Triple-Positivität und bei APS-Patienten mit einer Vorgeschichte von arteriellen Thrombosen ab. DOACs könnten allenfalls in Betracht gezogen werden, wenn trotz guter Therapieadhärenz unter VKA die Ziel-INR nicht zu erreichen ist oder Kontraindikationen gegenüber VKA vorliegen [17]. Da es in den Studien zum Einsatz von DOACs beim APS in 38 % der APS-Patienten nach einer ve-

nösen Thromboembolie (TE) dann unter DOACs zu einer arteriellen kam, ist die Stratifizierung nach arteriellen TE fragwürdig [25].

Management von Schwangerschaften beim APS

Schwangerschaften gelten bei APS-Patientinnen und bei Frauen mit einem Hoch-Risiko-aPL-Profil als Risikoschwangerschaften. Um diese erfolgreich zu führen, ist das Erkennen gefährdeter Patientinnen, deren Beratung, Behandlung und engmaschige Überwachung in der Schwangerschaft Voraussetzung. Abzuzuraten wird man APS-Patientinnen von einer Schwangerschaft inzwischen nur bei aktiver Grunderkrankung (SLE), insbesondere bei Nierenbeteiligung, bei schlecht einstellbarer Hypertonie, bei schweren zentralnervösen Komplikationen in der Vorgeschichte und bei Z. n. schweren Schwangerschaftskomplikationen trotz Prophylaxe [42, 43].

Frauen mit APS oder eindeutig erhöhten aPL sollten – möglichst schon im Rahmen einer Schwangerschaftsplanung – über das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen und die entsprechenden Vorsorgemaßnahmen aufgeklärt werden. Die Therapie soll in Absprache mit der Patientin und dem behandelnden Gynäkologen individuell festgelegt werden.

Bereits vor der Konzeption scheinen Frauen mit gesichertem APS von einer LDA-Gabe zu profitieren. Es sollte daher bei entsprechendem Risikoprofil und bislang fehlender Antikoagulation oder TAH schon vor der Schwangerschaft niedrig-dosiert ASS (75–100 mg/Tag) gegeben werden, was bei positivem Schwangerschaftstest dann um (vorzugsweise) niedermolekulares Heparin ergänzt wird [12, 38, 39]. APS-Patientinnen, die schon vor der Schwangerschaft eine Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten erhielten, sollten diese bei positivem Schwangerschaftstest durch Heparin in *therapeutischer* Dosierung ersetzen und zusätzlich LDA einnehmen. Ein vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus beim Fetus wurde unter LDA bis zu 300 mg/d nicht beschrieben. Niedrig dosierte ASS verringert zudem das Risiko einer Eklampsie/Präeklampsie. Bei Vorliegen eines SLE profitieren aPL-positive Frauen auch von einer Therapie mit Hydroxychloroquin hinsichtlich des fetalen Schwangerschaftsausganges [39], bei einem reinen (primären) APS gibt es hierfür keine gute Evidenz, wie eine systematische Literaturrecherche zeigen konnte [44].

Um die 21. Schwangerschaftswoche ist ein fetales „Organscreening“ angezeigt und im Verlauf mindestens monatlich eine Überprüfung des fetalen Wachstums und der plazentaren Durchblutung mittels Ultraschall zu empfehlen. Im 3. Trimenon sind ggfls. engmaschigere Kontrollen angezeigt. Schwangere sollten im Hinblick auf ihren Blutdruck und Ödemneigung (Flüssigkeitseinlagerungen, Gewicht) gut informiert und kontrolliert werden, da sich sowohl eine Gestose mit entsprechendem Fehlgeburtsrisiko oder auch ein HELLP-Syndrom hierdurch ankündigen können [38, 45].

Durch diese Maßnahmen können die Abortrate und mütterliche Komplikationen bei APS-Schwangerschaften deutlich gesenkt werden. Es ist aber auch im Wochenbett auf die gesteigerte Thrombose- neigung der APS-Patientinnen zu achten. 4–6 Stunden postpartal bzw. 12 Stunden nach Sectio sollte wieder mit einer Heparinisierung begonnen werden [38, 41]. Wichtig ist auch die Notwendigkeit einer konsequenten weiteren postpartalen Thromboseprophylaxe beim APS, vorzugsweise mit LMWH über 6 Wochen nach Entbindung [17]. Bei entsprechender Indikation für eine dauerhafte Antikoagulation

sollte dann wieder auf VKA umgestellt werden, unter denen auch weiter gestillt werden kann.

EULAR-Empfehlungen zur Behandlung des APS

2019 wurden evidenzbasierte Empfehlungen der EULAR zur Behandlung des APS veröffentlicht [17], die im Folgenden noch detailliert wiedergegeben werden.

Übergeordnete Prinzipien

1. Die Risikostratifizierung aPL-positiver Individuen sollte Untersuchungen zum Vorliegen eines Hoch-Risiko-aPL-Profiles (s. **Tab. 2**), die Anamnese eines thrombotischen und/oder geburtshilflichen APS, die Koexistenz anderer systemischer Autoimmunerkrankungen wie SLE und die Erfassung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren beinhalten.
2. Allgemeinmaßnahmen bei aPL-positiven Individuen sind das Screening und die strikte Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren (Raucherentwöhnung; Behandlung von Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes; regelmäßige körperliche Aktivität), insbesondere bei Personen mit einem Hoch-Risiko-aPL-Profil, die Untersuchung und Behandlung von Risikofaktoren für venöse Thrombosen, einschließlich der Verwendung von LMWH in Hochrisikosituationen wie Operationen, Krankenhausaufenthalten, längerer Ruhigstellung und Wochenbett.
3. Alle Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) behandelt werden, sollten über die Wichtigkeit der Therapieadhärenz, die Notwendigkeit einer engen INR-Überwachung, insbesondere bei Therapiebeginn, die Bedeutung der Ernährung, Empfängnisverhütung und Familienplanung beraten werden. APS-Patienten sollten zu körperlicher Aktivität ermuntert werden, auch unter VKA.

Empfehlungen

Primärprophylaxe bei aPL-positiven Individuen

Asymptomatische aPL-Träger (die keine vaskulären oder geburtshilflichen APS-Klassifikationskriterien erfüllen) **mit einem Hoch-Risiko-aPL-Profil** sollen eine Prophylaxe mit niedrig dosierter (75–100 mg täglich) ASS (LDA) erhalten (Evidenzlevel (LoE): 2a; Empfehlungsstärke (GoR): B; Level (0–10) der Übereinstimmung (LoA): 9,1).

Patienten mit SLE ohne bisherige Thromboembolien und ohne Schwangerschaftskomplikationen:

- a) Bei Hoch-Risiko-aPL-Profil Prophylaxe mit LDA (LoE: 2a; GoR: B; LoA: 9,5).
- b) Bei Niedrig-Risiko-aPL-Profil kann eine LDA-Prophylaxe erwogen werden (LoE: 2b; GoR: C; LoA: 8,9).

Bei nicht schwangeren Frauen mit der Vorgeschichte eines rein geburtshilflichen APS (mit oder ohne SLE) wird eine prophylaktische Behandlung mit LDA nach entsprechender Nutzen/Risikoabschätzung (aPL-Profil, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, Verträglichkeit von ASS) empfohlen. (LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,0).

Sekundärprophylaxe beim APS

Patienten mit definitivem APS und einer ersten venösen Thrombose:

- a) Es wird eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 empfohlen (LoE: 1b; GoR: B; LoA: 9,9).
- b) Rivaroxaban sollte nicht bei Dreifach-aPL-Positivität angewendet werden, da das Risiko für erneute TE hoch ist (LoE: 1b; GoR: B; LoA: 9,1). Direkte orale Antikoagulanzen (DOACs) könnten in Betracht gezogen werden, wenn trotz guter Therapieadhärenz unter VKA die Ziel-INR nicht zu erreichen ist oder Kontraindikationen gegenüber VKA vorliegen (LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,1).
- c) Bei „spontaner“ erster Venenthrombose sollte die Antikoagulation langfristig fortgesetzt werden (LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,9).
- d) Bei „konditionierter“ erster Venenthrombose sollte die Therapie so lange erfolgen wie für Patienten ohne APS nach internationalen Richtlinien empfohlen. Eine längere Antikoagulation kann erwogen werden bei Hoch-Risiko-aPL-Profil in wiederholten Messungen oder anderen Risikofaktoren für Rezidive (LoE: 5; GoR: D; LoA: 8,9).

Patienten mit definitivem APS und rezidivierenden venösen Thrombosen trotz Antikoagulation mit VKA bei einem INR-Zielwert von 2,0–3,0:

- a) Es sollte eine Kontrolle der VKA-Einstellung erwogen werden, einschl. Aufklärung über Therapieadhärenz und begleitet von häufigen INR-Bestimmungen (LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,6).
- b) Wenn die Ziel INR von 2–3 (*zum Zeitpunkt der TE*) erreicht war, sollte die zusätzliche Gabe von LDA, eine Erhöhung des INR-Zielwertes auf 3,0–4,0 oder eine Umstellung auf LMWH erwogen werden (LoE: 4–5; GoR: D; LoA: 9,4).

Patienten mit definitivem APS und einem ersten arteriellen Ereignis:

- a) Eine Antikoagulation mit VKA wird empfohlen gegenüber einer alleinigen Behandlung mit LDA (LoE: 2b; GoR: C; LoA: 9,4).
- b) Antikoagulation mit Ziel-INR von 2,0–3,0 oder 3,0–4,0 je nach individuellem Risiko von Blutungen oder Rezidiven von TE (LoE: 1b; GoR: B; LoA: 9,0). Eine INR von 2,0–3,0 in Kombination mit LDA kann auch erwogen werden (LoE: 4; GoR: C; LoA: 9,0).
- c) Rivaroxaban sollte nicht bei Dreifach-aPL-Positivität eingesetzt werden, da das Risiko für erneute TE hoch ist (LoE: 1b; GoR: B; LoA: 9,4). Aufgrund der aktuellen Evidenz wird der Einsatz von DOACs bei Patienten mit definitivem APS und arteriellen Ereignissen aufgrund des hohen Risikos von Rezidiven nicht empfohlen (LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,4).

Bei Patienten mit rezidivierender arterieller Thrombose trotz adäquater Behandlung mit VKA kann nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen eine Erhöhung des INR-Zielwertes auf 3,0–4,0, die zusätzliche Gabe von LDA oder die Umstellung auf LMWH in Betracht gezogen werden (LoE: 4–5; GoR: D; LoA: 9,3).

Schwangerschaft und APS

Bei Frauen mit Hoch-Risiko-aPL-Profil aber ohne Vorgeschichte von Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen (mit oder ohne SLE) sollte eine Behandlung mit LDA (75–100 mg täglich) während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden (LoE: 5; GoR: D; LoA: 9,3).

Frauen mit ausschließlichen Schwangerschaftskomplikationen eines APS in der Vorgeschichte (keine thrombotischen Ereignisse), mit oder ohne SLE:

- a) Bei Vorgeschichte von 3 und mehr wiederkehrenden spontanen Fehlgeburten vor der 10. SSW oder bei (*mindestens einer*) Fehlgeburt nach der 10. SSW (*ohne sonstige Ursache, siehe ▶ Tab. 1*) wird die kombinierte Gabe von LDA und Heparin in prophylaktischer Dosierung während der Schwangerschaft empfohlen (LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,6).
- b) Bei Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Zeichen einer Plazentainsuffizienz in der Vorgeschichte wird eine Behandlung mit LDA oder LDA und Heparin in prophylaktischer Dosierung unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils empfohlen (LoE: 2b; GoR: B; LoA: 9,5).
- c) Bei für die klinischen Kriterien nicht-ausreichender geburtshilflicher Vorgeschichte eines APS, wie z. B. zwei rezidivierende spontane Fehlgeburten vor der 10. SSW oder Entbindung nach der 34. Schwangerschaftswoche aufgrund einer schweren Präeklampsie oder Eklampsie, kann eine Behandlung mit LDA allein oder in Kombination mit Heparin in Betracht gezogen werden, basierend auf dem individuellen Risikoprofil (LoE: 4; GoR: D; LoA: 8,9).
- d) Bei Behandlung mit Heparin in prophylaktischer Dosis während der Schwangerschaft bei geburtshilflichem APS sollte die Gabe in prophylaktischer Dosis für 6 Wochen nach der Geburt in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer mütterlichen Thrombose zu verringern (LoE: 4; GoR: C; LoA: 9,5).

Bei Frauen mit Kriterien eines geburtshilflichen APS und wiederholten Schwangerschaftskomplikationen trotz Kombinationsbehandlung mit LDA und Heparin in prophylaktischer Dosierung kann eine Erhöhung des Heparins auf eine therapeutische Dosis (LoE: 5; GoR: D; LoA 8,7) oder die Zugabe von HCQ (LoE: 4; GoR: D; LoA 8,7) oder niedrig dosiertes Prednisolon im ersten Trimester (LoE: 4; GoR: D; LoA 8,7) in Betracht gezogen werden. Die Gabe intravenöser Immunglobuline kann in sehr speziellen Fällen in Betracht gezogen werden (LoE: 5; GoR: D; LoA 8,7).

Bei APS-Patientinnen mit Thromboembolien in der Vorgeschichte wird die Kombination von LDA und Heparin in therapeutischer Dosierung während der Schwangerschaft empfohlen (LoE: 5; GoR: C; LoA 9,8).

Katastrophales APS (CAPS)

- a) Es wird eine rasche Behandlung von Infektionen durch frühzeitigen Einsatz von antiinfektösen Medikamenten bei allen aPL-positiven Personen empfohlen und eine Minimierung von Unterbrechungen der Antikoagulation oder niedriger INR-Spiegel bei Patienten mit thrombotischem APS um die Entwicklung eines CAPS zu vermeiden (LoE: 4; GoR: D; LoA 9,6).
- b) Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit CAPS wird eine Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden, Heparin- und Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen gegenüber einzelnen dieser Wirkstoffe oder anderen Kombinationen empfohlen. Zusätzlich sollten evtl. auslösende Faktoren (z. B. Infektionen, Gangrän oder Malignom) entsprechend behandelt werden (LoE: 5; GoR: D; LoA 9,7).

- c) In refraktären Fällen eines CAPS kann eine anti-B-Zelltherapie mit Rituximab oder eine Komplementhemmung mit Eculizumab erwogen werden (LoE: 4; GoR: D; LoA 9,2)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on Lancet 1993; 7: 342 341–344. PubMed PMID: 8101587
- [2] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; Feb 4: 295–306
- [3] Moore GW. Recent guidelines and recommendations for laboratory detection of lupus anticoagulants. Semin Thromb Hemost 2014; Mar 4 0: 163–171. PubMed PMID: 24500573
- [4] Neville C, Rauch J, Kassis J et al. Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 2003; Jul 90: 108–115
- [5] Ratzinger F, Lang M, Belik S et al. Lupus-anticoagulant testing at NOAC trough levels. Thromb Haemost 2016; Aug 1 116: 235–240. doi:10.1160/TH16-02-0081. PMID: 27075441
- [6] Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of Antiphospholipid Antibody Syndrome. A Systematic Review. JAMA. 2006; 295: 1050–1057
- [7] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics: 2011 update. A report from the American Heart Association. Circulation 2011; 123: e18–e209
- [8] Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M et al. Antiphospholipid Syndrome Study Group of Italian Society of Rheumatology. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers: a prospective multicentre follow-up study. Ann Rheum Dis 2011; Jun 70: 1083–1086
- [9] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. Blood. 2011; Oct 27 118: 4714–4718
- [10] Mok CC, Tang SSK, To CH et al. Incidence and risk factors of thromboembolism systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. Arthritis Rheum 2005; 52: 2774–2782
- [11] Levine SR, Salowich-Palm L, Sawaya KL et al. IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study. Stroke 1997; Sep 28: 1660–1665
- [12] Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. Rheumatology (Oxford) 2011; Sep 50: 1684–1689
- [13] Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. Blood. 2014; Jan 16 123: 404–413. PubMed PMID: 24200687
- [14] Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. Lupus Sci Med 2016; Jan 12 3: e000131. PubMed PMID: 268351

- [15] Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C et al. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; Jun 93: 1147–1152. PubMed PMID: 15968401
- [16] Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 302–307
- [17] De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmun Rev* 2018; Oct 17: 956–966. doi:10.1016/j.autrev.2018.03.018. PMID: 30118899
- [18] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; Oct 78: 1296–1304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213. PMID: 31092409
- [19] Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; Aug 4 163: 153–163. doi:10.7326/M14-2235. PMID: 26098843.
- [20] Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015; Oct 11: 586–596. doi:10.1038/nrrheum.2015.88. PMID: 26122952
- [21] Rubenstein E, Arkfeld DG, Metyas S et al. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 355
- [22] Shapira I, Andrade D, Allen SL et al. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2719
- [23] Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1085
- [24] Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. on behalf of the Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Catastrophic antiphospholipid syndrome: task force report summary. *Lupus*. 2014; 23: 1283–1285. doi:10.1177/0961203314540764. PMID: 25228727
- [25] Specker C, Dörner T, Schneider M. Hot Topic: Direkte orale Antikoagulantien (DOACs) beim Antiphospholipidsyndrom? *Z Rheumatol* 2019; Aug 78: 493–494. doi:10.1007/s00393-019-0657-0. PMID: 31197460
- [26] Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT et al. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology* 2014; 53: 275–284. doi:http://doi.org/10.1093/rheumatology/kt313
- [27] Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A et al. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: An international and collaborative meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13: 281–291. doi:http://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014
- [28] Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2009; Jan 15 61: 29–36. doi:10.1002/art.24232. PMID: 19116963.
- [29] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; Oct 30 376: 1498–1509. PMID: 20822807
- [30] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arzuza I 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: 206–218
- [31] Fonseca MES, Balbi GGM, Signorelli F et al. CoaguChek® XS versus standard laboratory prothrombin time for anticoagulant monitoring in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2022; Apr 31: 565–574. doi:10.1177/09612033221086134 Erratum in: *Lupus*. 2022 Mar 30; 9612033221093474. PMID: 35266798.
- [32] Masucci M, Li Kam Wa A, Shingleton E et al. Point of care testing to monitor INR control in patients with antiphospholipid syndrome. *ejHaem* 2022; July 9 1–4. doi:https://doi.org/10.1002/jha2.522
- [33] Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; Oct 17: 1011–1021. doi:10.1016/j.autrev.2018.04.009. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30103045
- [34] Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018; Sep 27 132: 1365–1371. doi:10.1182/blood-2018-04-848333. PMID: 30002145
- [35] Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Autoimmun Rev* 2021; Jan 20: 102711. doi:10.1016/j.autrev.2020.102711. PMID: 33197580
- [36] Koval N, Alves M, Plácido R et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2021; Jul 7: e001678. doi:10.1136/rmdopen-2021-001678. PMID: 34253684
- [37] Woller SC, Stevens SM, Kaplan D et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022; Mar 22 6: 1661–1670. doi:10.1182/bloodadvances.2021005808. PMID: 34662890
- [38] Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA et al. Protocol modification of apixaban for the secondary prevention of thrombosis among patients with antiphospholipid syndrome study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 192
- [39] European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals 2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2019-prac-meeting_en.pdf
- [40] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; Jan 21 41: 543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
- [41] <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html>
- [42] Fischer-Betz R, Specker C. *Rheumatische Erkrankungen und Schwangerschaft – Ein Ratgeber für die Praxis*. Düsseldorf University Press 2016 ISBN-10: 3957580358
- [43] Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; Jun 31: 397–414. doi:10.1016/j.berh.2017.09.011. PMID: 29224680
- [44] Sciascia S, Branch DW, Levy RA et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016; Jan 27 115: 285–290. doi:10.1160/TH15-06-0491. PMID: 26421409
- [45] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin 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; Mar 76: 476–485. PMID: 27457513