

# 22 Erworbene Thrombophilie

F. Bergmann

## 22.1 Antiphospholipid-Syndrom – Klinik

### Übersichtsliteratur

Bergmann u. Hempel 2008 [12], Lim 2009 [51], Hughes 2010 [41]

### Definition

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) zählt zu den Autoimmunerkrankungen. Bedingt durch das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) kann sich ein breites Spektrum klinischer Symptome entwickeln. aPL zählen zu den erworbenen Ursachen einer Thrombophilie, denn es besteht eine hohe Assoziation mit arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen, die z. T. atypisch lokalisiert sind (Mesenterial- oder Subklaviavene), sowie vaskulären Schwangerschaftskomplikationen (Tab.22.1). Der Nachweis von aPL kann auch ein Zufallsbefund im Rahmen der Abklärung einer verlängerten aPTT bei einem asymptomatischen Individuum sein. In diesem Fall darf jedoch nicht von einem Syndrom gesprochen werden. aPL werden durch 2 verschiedene Testsysteme nachgewiesen:

- Die Tests auf ein Lupusantikoagulanz erfassen aPL, die Phospholipid-abhängige Gerinnungszeiten verlängern (z. B. die aPTT).

Tab. 22.1 Klinische Kriterien für das APS (nach [62])

| klinisches Ereignis                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gefäßverschluss (einer oder mehrere) | <ul style="list-style-type: none"><li>• arteriell oder venös</li><li>• auch kleiner Gefäße</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Schwangerschaftskomplikationen       | <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 3</math> Aborte <math>&lt; 10</math>. SSW, Ausschluss chromosomaler Störungen der Eltern</li><li>• <math>\geq 1</math> Fehlgeburt <math>\geq 10</math>. SSW*, ohne morphologische bzw. chromosomale Störungen</li><li>• <math>\geq 1</math> Frühgeburt <math>\leq 34</math>. SSW infolge schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz</li></ul> |

\* Der intrauterine Fruchttod hat eine hohe Spezifität für ein APS; habituelle Aborte zeigen eine hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität, da es viele andere Ursachen gibt

- aPL werden quantitativ mittels ELISA gemessen, deren Platten mit Phospholipid-bindenden Antigenen (Phospholipid-Protein-Komplexe) beschichtet sind.

## Klassifikation

### C

In der sog. **Sapporo-Klassifikation** von 1999 mit Revision 2006 wurde im Konsens festgelegt, dass man die Diagnose APS nur stellen darf, wenn die definierten **klinischen Symptome** und **persistierende Antiphospholipid-Antikörper (aPL)** nachweisbar sind, d. h. eine Bestätigungsanalyse nach 12 Wochen erneut eindeutig pathologische Befunde ergibt [62].

Daneben gibt es klinisch stumme, passagere, zumeist parainfektios oder medikamentös induzierte (s. Tab. 22.2) und bei 2–5 % der „gerinnungsgesunden“ Normalbevölkerung auftretende aPL (Untersuchung an Blutspenderkollektiven) (s. auch Abschnitt Ätiologie und Prävalenz). Insbesondere im Kindesalter führt dies jedoch in der präoperativen Diagnostik zu Problemen [56]; s. auch Abschnitt Zufallsbefund aPTT-Verlängerung im Kindesalter (S. 283) und Kap. D31).

Die klinischen Kriterien für ein APS sind daher streng definiert (Tab. 22.1). Vielfältige Stör- und Einflussgrößen sind bei der Diagnostik zu berücksichtigen (s. Kap. D31).

Der Begriff „Lupusantikoagulans“ ist irreführend, denn weder hat die Mehrzahl der Patienten mit einem Lupusantikoagulans einen systemischen Lupus erythematoses (SLE), noch zeigen die Antikörper einen antikoagulatorischen Effekt in vivo. Eine schwere Blutungsneigung ist eine seltene Ausnahme und wird bei spezifischen Anti-Prothrombin-Antikörpern mit Verminderung der Faktor-II-Aktivität oder bei ausgeprägter Thrombozytopenie bedingt durch Autoantikörper beschrieben.

Unter dem Obergriff Antiphospholipid-Antikörper (aPL) werden der Nachweis eines Lupusantikoagulans (LA), der Anticardiolipin-Antikörper (aCL) und Anti- $\beta_2$ -Glykoprotein-I-Antikörper (Anti- $\beta_2$ -GPI-AK) sowie weiterer Antikörper zusammengefasst (zur Terminologie/Nomenklatur der aPL s. Tab. 31.1 in Kap. D31).

## Pathophysiologie

aPL-Antikörper sind gegen Plasmaproteine gerichtet, die eine hohe Affinität zu negativ geladenen Oberflächen zeigen, z. B. Phospholipide. Phospholipide wie Cardiolipin, Phosphatidylserin oder -ethanolamin sind Bestandteil von

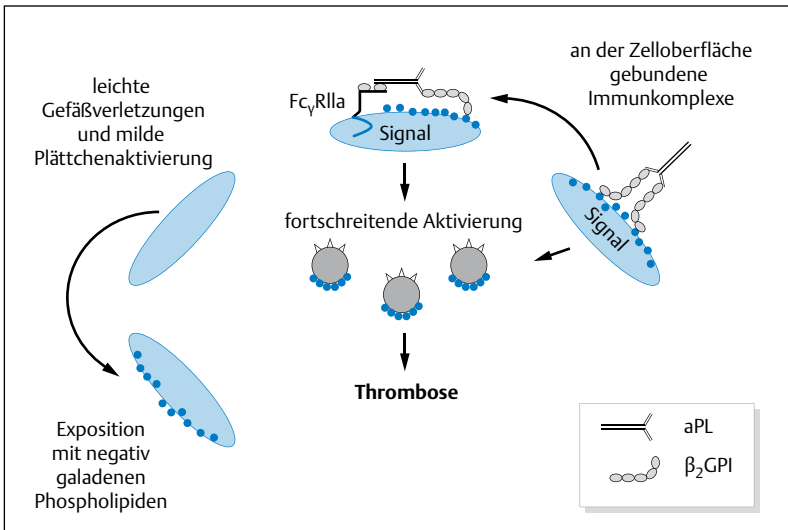


Abb. 22.1 Theoretischer Pathomechanismus der Antiphospholipid-Antikörper [12].

aPL = Antiphospholipid-Antikörper;  $\beta_2$ -GPI =  $\beta_2$ -Glykopeptid I; Fc $\gamma$ RIIa = Fc $\gamma$ -Rezeptor IIa

Zellmembranen, im Gehirn, im Herz, in der Leber, etc. Als die beiden Hauptzielantigene der aPL-Antikörper werden das  $\beta_2$ -GPI (Syn. Apolipoprotein H) und Prothrombin angesehen (Abb. 22.1) [4].

Weitere Antigene bzw. Phospholipid-bindende Proteine sind beschrieben, wie aktiviertes Protein C, Protein S, Annexin V, oxLDL, Faktor XII (zusammenfassende Übersicht in [28]).

aPL beeinflussen Reaktionen an Phospholipid-Oberflächen. Der genaue Pathomechanismus, wie es zur Gerinnungsaktivierung durch aPL kommt, ist bisher nicht geklärt, es gibt unterschiedliche theoretische Ansätze, die durch In-vitro-Experimente belegt wurden [31]:

- aPL stören endogene antikoagulatorische Mechanismen (Zerstörung des Annexin-V-Schutzschildes der Plazenta, Hemmung des Protein-C-Pathways [erworben aPC-Resistenz bei Lupuskoagulans], Hemmung von Antithrombin).
- Es kommt zur Bindung und konsekutiven Aktivierung von Thrombozyten mit Thrombinbildung an ihrer 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.

## C

## Ätiologie und Prävalenz

Verschiedene Ursachen können erhöhten Antiphospholipid-Antikörpern im Blut zugrunde liegen [55], [67]:

- Die Prävalenz von erhöhten aPL liegt bei 2–5% in der Normalbevölkerung [73] sowie bei < 5% gesunder, schwangerer Frauen (häufig leicht erhöhte Anti-Cardiolipin IgM-AK) [54].
- Häufig werden erhöhte aPL ohne erkennbare Grundkrankheit gefunden (Zufallsbefund).
- Die Inzidenz der aPL nimmt im Alter zu (verändertes Immunsystem).
- aPL treten häufig im Rahmen von Infektionen auf. Sie werden sowohl nach banalen Infekten bei gesunden Kindern gefunden (bis 28%) [68], als z.B. auch bei Borreliose, HCV-, HIV-, VZV-Infektionen.
- Auch Medikamente können die aPL-Bildung induzieren (Tab. 22.2).
- Bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere SLE, aber auch bei rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom bzw. ITP kommen häufig erhöhte aPL-Konzentrationen vor – hier insbesondere mit klinischen Manifestationen. Das Thromboserisiko beim SLE wird, sofern aPL nachweisbar sind, mit einer Odds Ratio (OR) von 3,2 angegeben [45]. Bei Patienten mit einem gesicherten APS und positivem LA-Nachweis liegt die OR für arterielle oder venöse Gefäßverschlüsse in den verschiedenen Studien zwischen 5,7 und 9,4 [29].

Tab. 22.2 aPL-induzierende Medikamentengruppen [77]

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

- Das familiäre Antiphospholipid-Syndrom ist sehr selten, man geht von einem autosomal-dominanten Erbgang aus [76], [13].

## Klinisches Bild

### Allgemeines

Das APS ist eine Multiorganerkrankung, welche mit diversen Symptomen assoziiert sein kann. Neben den klassischen Thrombosen kleiner oder großer Gefäße in verschiedenen Organen und atypischer Lokalisation sind auch neurologische Symptome (Migräne, TIA) oder dermatologische Auffälligkeiten (Livedo reticularis, Hautulzera) beschrieben. In einer europäischen Kohortenstudie wurde die Häufigkeit der unterschiedlichen klinischen Manifestationen von 1000 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren ausgewertet. Es wurden 20% der Patienten symptomatisch, meist mit Gefäßverschlüssen (16,6%); die Mortalität infolge bakterieller Infektion, Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, aber auch Blutungen betrug 5,3% (Tab.22.3) [15], [16].

In seltenen Fällen können bei einer ausgeprägten Thrombopenie ( $< 50 \text{ G/l}$ ) [27] oder Hypoprothrombinämie eine Blutungsneigung und eine Thrombosenneigung vorliegen [25]. Diese Patienten stellen in Bezug auf Therapie und Prophylaxe eine besondere Herausforderung dar [51].

Das „catastrophic“ APS (CAPS) ist definiert durch lebens- und organbedrohende Komplikationen überwiegend durch Mikrothromben bis hin zum Multiorganversagen [5], [14]. Es kann ausgelöst werden von verschiedenen Faktoren: Infektionen, Trauma, Operation und auch in der Phase des Absetzens von Vitamin K-Antagonisten. In der Differenzialdiagnose sind hier zu berücksichtigen:

- eine foudroyant verlaufende Sepsis
- disseminierte intravasale Gerinnung
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT).

### Schwangerschaftsassozierte Komplikationen (Tab. 22.3)

3 oder mehr Frühaborte vor der 10. Schwangerschaftswoche (SSW) sowie ein Spätabort oder intrauteriner Fruchttod sind – sofern endokrinologische und anatomische Ursachen ausgeschlossen wurden – ein Symptom bei 10–15% der Frauen mit APS. Ursächlich ist dabei die durch aPL gestörte Trophoblastinvasion (Apoptose und gestörte Proliferation).

Des Weiteren ist die Assoziation mit der frühen Form der Präeklampsie ( $< 34.$  SSW), mit intrauteriner Wachstumsretardierung infolge Plazentainsuffizienz und mit vorzeitiger Plazentalösung beschrieben. Die Rate extremer

Tab. 22.3 Klinische Manifestation des Antiphospholipid-Syndroms (nach [15], [16])

| Symptome                                     | Patienten (% der Kohorte) |
|----------------------------------------------|---------------------------|
| tiefe Venenthrombose                         | 21 (2,1 %)                |
| Thrombozytopenie (< 100/nl)**                | 37 (3,7 %)                |
| Livedo reticularis*                          | 26 (2,6 %)                |
| Insult*                                      | 24 (2,4 %)                |
| Thrombophlebitis*                            | 9 (0,9 %)                 |
| TIA*                                         | 23 (2,3 %)                |
| hämolytische Anämie                          | 9 (0,9 %)                 |
| Lungenembolie                                | 21 (2,1 %)                |
| Hautulzera*                                  | 17 (1,7 %)                |
| Epilepsie*                                   | 17 (1,7 %)                |
| Herzinfarkt                                  | 9 (0,9 %)                 |
| Herzklappenveränderung (inkl. Vegetationen)* | 31 (3,1 %)                |
| Frühaborte (> 10. SSW)                       | 18 (1,8 %)                |
| Spätaborte                                   | 7 (0,7 %)                 |
| Frühgeburtlichkeit                           | 28 (2,8 %)                |
| Wachstumsretardierung                        | 11 (1,1 %)                |

\* Einige Patienten entwickeln mehr als ein APS-bedingtes Symptom

\*\* Diese Symptome sind laut Consensus 2006 nicht Bestandteil der revidierten klinischen Kriterien; ebenso nicht Herzklappenerkrankungen und Nephropathie

Frühgeburten ist auch trotz prophylaktischer Antikoagulation bei betroffenen Frauen mit ca. 30% extrem hoch (mündliche Mitteilung zur PROMISSE-Studie [74]). Ebenso ist die Präeklampsierate mit 23% deutlich erhöht (gesunde Schwangere < 10%). Ohne jede Behandlung liegt die Abortrate bei 74% [49], unter Antikoagulation wurden in einer europäischen Kohortenstudie jedoch 82% der Schwangerschaften ausgetragen.

Für die früh auftretenden Komplikationen soll die Aktivierung des Komplementsystems eine wichtige Rolle spielen [32]. Die vaskulären Schwanger-

schaftskomplikationen werden häufig als Folge von Mikrothrombosen im plazentaren Gefäßbett beschrieben.

### Zufallsbefund aPTT-Verlängerung im Kindesalter

Besonders häufig fallen Kinder im Rahmen der präoperativen Diagnostik vor HNO-Eingriffen auf. Ursächlich sind meist klinisch stumme, parainfektöse bzw. antibiotikainduzierte aPL. Teilweise fällt nur der aPTT-Mischversuch positiv aus (s. Kap. D31.4), bei anderen sind die spezifischen Tests zum Nachweis der aPL ebenfalls positiv (Lupusantikoagulans und/oder aCL im ELISA).

Hier darf in der Befundinterpretation **nicht** von einem APS gesprochen werden, da keine Symptome vorliegen. Man sollte – auch um die Eltern zu beruhigen – lieber von einem „unspezifischen Inhibitorphänomen“ sprechen, welches noch nach Monaten nachweisbar ist [56]. Im Allgemeinen besteht keine Blutungs- und Thrombosegefährdung.

Besonderheiten der aPL bei Kindern [61]:

- Bei Kindern ist die aPTT bei Verwendung eines LA-empfindlichen aPTT-Reagenzes häufig stärker verlängert als bei Verwendung eines LA-unempfindlichen-Reagenzes, ohne dass sich dieser Befund eindeutig weiter klären lässt und ohne dass eine Blutungsneigung besteht.
- Bei Kindern wird häufiger als bei Erwachsenen (aber insgesamt dennoch sehr selten) ein zusätzlicher Faktor-II-Mangel beobachtet, der dann auch mit Blutungen einhergehen kann (Kasuistiken s. D31). Parallel kommt es zur Verminderung des Quick-Wertes. Es können Antiprothrombin-Antikörper zum Abbinden des Faktors II und Elimination aus der Zirkulation führen [9].

### Indikation zur Diagnostik

Die Laboranalytik ist zu veranlassen, wenn aufgrund eines klinischen Kriteriums die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LA groß ist oder wenn der Zufallsbefund „verlängerte aPTT“ gefunden wird (Tab. 22.4). Um ein Überdiagnostizieren zu vermeiden, sollte die Analyse auf ein LA nicht als Screeningtest bei asymptomatischen Individuen oder Patienten eingesetzt werden, die die Kriterien nicht erfüllen.

Tab. 22.4 Selektionskriterien für die Indikation zur Diagnostik

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

## Prophylaxe und Therapie

Es gibt keine Empfehlung für eine Primärprophylaxe/Antikoagulation bei asymptomatischen Patienten mit einem positiven aPL-Laborbefund (z.B. Zufallsbefund im Rahmen einer präoperativen aPTT-Abklärung). Es gilt die Empfehlung zur bedarfsangepassten Thromboseprophylaxe mit Heparin in Risikosituationen wie für andere Patienten mit einer Thrombophilie [34].

Ob sich aus der Beobachtung von Pengo 2011 [64] zukünftig andere Empfehlungen ergeben werden, bleibt abzuwarten. Es konnte eine jährliche Thromboserate von 5,3 % bei sog. triple-positiven, asymptomatischen Merkmalsträgern festgestellt werden. Dabei waren Männer häufiger betroffen und auch Korisikofaktoren waren von Bedeutung. Die kumulative Inzidenz betrug 37,1 % (95 %-CI: 19,9–54,3 %).

Die Primärprophylaxe bei SLE-Patienten mit niedrig dosiertem ASS oder Hydroxychloroquin wird diskutiert [78].

Ein Drittel der Patienten wird mit einer tiefen Venenthrombose symptomatisch; ihr Rezidivrisiko nach Beendigung der oralen Antikoagulation ist um ein Vielfaches höher als bei Patienten mit einer Faktor-V-Leiden- oder Prothrombin-Genmutation nach der ersten Thrombose. In retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass 52–69 % der Patienten binnen 5–6 Jahren ein Rezidiv erlitten hatten, für Patienten mit Z.n. erster Thrombose ohne APS liegt die Rate bei 30 %. Daher wird heute die langfristige orale Antikoagulation mit Ziel-INR 2–3 empfohlen [46], [72].



Für Patienten mit einem ersten Insult (häufigste arterielle Manifestation) wird für die Sekundärprophylaxe ASS oder andere Thrombozytenfunktionshemmer empfohlen [47].

Das Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation ist auch abhängig davon, ob der Patient zur Hochrisikogruppe gehört, die in allen drei aPL-Testsystemen einen positiven Befund ausweisen [63].

Bei symptomatischen APS-Patienten mit einer ausprägten Thrombozytopenie < 50 G/l und Blutungszeichen ist die Antikoagulation individuell zu entscheiden, ebenso bei Patienten mit Rezidivthrombosen unter oraler Antikoagulation oder schlecht einstellbarer INR [71].

Die Antikoagulation bei Frauen mit vaskulären Schwangerschaftskomplikationen hat den Erhalt einer nächsten Schwangerschaft zum Ziel. Es wird die präkonzeptionelle Gabe von niedrigdosiertem ASS und über die gesamte Schwangerschaft (antepartum) die Gabe von niedermolekularem Heparin in prophylaktischer oder intermediärer (halbtherapeutischer) Dosierung empfohlen [10]. Hierunter konnte die Lebendgeburtenrate auf 74% gesteigert werden [18].

Für Schwangere, die selbst zuvor eine Thrombose hatten und dauerantikoaguliert werden, gelten andere Empfehlungen [10], [11].

## 22.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie

### Übersichtsliteratur

Cuker A. 2012 [22], Greinacher et al. 2010 [38], Greinacher 2003 [35]

### Definition

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist die häufigste Immunthrombozytopenie und die häufigste medikamentös induzierte Thrombozytopenie, die meist in der 2. Woche der Heparinexposition auftritt und paradoxerweise nicht mit einer Blutungs-, sondern mit einer schwersten Thromboseneigung assoziiert ist [38]. Die Inzidenz beträgt 0,5–3% der exponierten Patienten, wobei zu den Hochrisikokollektiven Patienten nach großen Operationen sowie unfallchirurgische und orthopädische Patienten gehören, die eine Thromboseprophylaxe mit Standardheparin erhalten [80]. Diese Nebenwirkung ist beim Einsatz unfraktionierten Heparins (UFH) um den Faktor 10 höher als beim Einsatz von fraktioniertem, niedermolekularem Heparin (NMH) [58].