

Antiphospholipid-Syndrom – Probleme beim Antikoagulanzenmonitoring

B. Linnemann

Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie, Medizinische Klinik III, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt/Main

▲ Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) stellt eine durch Autoantikörper vermittelte Thrombophilie dar. Die Antikörper sind gegen phospholipidbindende Plasmaproteine gerichtet, wobei beta-2-Glykoprotein-I (β 2-GPI) und Prothrombin die häufigsten Antigenstrukturen darstellen. Das APS kann allein (primäres APS) oder im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematodes auftreten (1). Neben Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen bestimmen rezidivierende arterielle und/oder venöse Thrombosen das klinische Bild. Bei „Tripelpositivität“, das heißt Nachweis von Lupusantikoagulans (LA), β 2-GPI- und Cardiolipin-Antikörpern, liegt das Risiko für ein erstes thromboembolisches Ereignis bei 5,3% pro Jahr (2). Für die Diagnose eines APS sind neben den klinischen Manifestationen die Antikörperpersistenz über mindestens zwölf Wochen erforderlich (Tab. 1) (3).

Eine langfristige suffiziente Antikoagulation ist in den meisten Fällen die Therapie der Wahl zur Verhinderung von Thromboserezidiven. Allerdings bleibt das Risiko für Rezidivthrombosen bei APS-Patienten auch unter Anti-

koagulantientherapie hoch (4). Dies ist zum Teil auf Probleme im Antikoagulanzen-Monitoring zurückzuführen. Da Antiphospholipid-Antikörper mit LA-Aktivität in vitro die aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit (aPTT) sowie die Activated-Clotting-Time (ACT) verlängern können, sollte eine Behandlung mit unfraktioniertem Heparin vorzugsweise über die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität gesteuert werden. Anti-Xa-Aktivitäten von 0,3-0,7 U/ml entsprechen dabei einer etwa 1,5–2,5-fachen aPTT-Verlängerung; allerdings ist dies abhängig vom verwendeten aPTT-Reagenz und Coagulometer (5). Alternativ kann auch ein LA-insensitives aPTT-Reagenz eingesetzt werden. Einfacher ist die Anwendung niedermolekularer Heparine (NMH), die körperrgewichtsadaptiert dosiert werden und keines Monitorings bedürfen, sofern keine relevante Nierenfunktions-einschränkung vorliegt. Eine langfristig angelegte Therapie mit NMH kann unter Umständen erwogen werden, wenn unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) erneute thromboembolische Ereignisse auftreten (6, 7).

Eine retrospektive Kohortenstudie konnte zeigen, dass unter VKA-Therapie das jährliche Risiko für ein Thromboembolie-Rezidiv bei gleicher Qualität der INR-Einstellung bei APS-Patienten signifikant höher war als bei

Daten. Für eine optimale Betreuung dieses Hochrisikokollektivs ist die Kenntnis von Störfaktoren im Antikoagulanzen-Monitoring jedoch von essenzieller Bedeutung.

Klinisches Kriterium
vaskuläre Thrombosen
≥ 1 Thrombose in der arteriellen, venösen oder kapillären Strombahn
Schwangerschaftskomplikationen
≥ 1 Abort nach der 10. SSW mit morphologisch unauffälligem Fötus
≥ 3 Aborte vor der 10. SSW bei Ausschluss mütterlicher chromosomaler oder hormoneller Störungen
≥ 1 Geburt vor der 34. SSW infolge Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
Laborchemisches Kriterium
Nachweis von Lupusantikoagulanzen
mittel- bis hochtitrige Anticardiolipin-Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ (> 40 GPL oder MPL)
Anti-beta2-Glykoprotein-I-Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ (> 99. Perzentile)

Tab. 1: Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Syndroms (nach (3)). Für die Diagnose eines APS müssen ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium vorliegen. Antiphospholipid-Antikörper-Tests müssen mehrfach innerhalb von zwölf Wochen positiv ausfallen.

vergleichbaren Patienten ohne Antiphospholipid-Antikörper (9,6% vs. 0,0%) (8). Eine denkbare Erklärung wäre, dass die gemessenen INR-Werte das Ausmaß der wahren Gerinnungshemmung überschätzen. Eine aktuelle Fall-Kontroll-Studie konnte zeigen, dass INR-Bestimmungen bei APS-Patienten größere Schwankungen aufwiesen als bei Kontrollen ohne APS und dass zum Teil erhebliche Abweichungen zwischen INR-Selbstkontrollen (CoaguChek XS® Roche Diagnostics) und den konventionell im Labor bestimmten INR-Werten bestanden (9). Zu erklären ist dies durch die Verwendung verschiedener Thromboplastine in den Laboren und durch eine unterschiedliche Konzentration von Phospholipiden im Testansatz diverser Systeme und Hersteller. Eine gute Alternative zur INR-Messung ist daher das Monitoring einer VKA-Therapie über einen phospholipid-unabhängigen chromogenen Faktor-Xa-Assay. Für die Beantwortung der Frage, ob sich durch ein verbessertes Antikoagulanzen-Monitoring von Patienten mit APS auch das Risiko für erneute thromboembolische Komplikationen senken lässt, fehlen uns bislang die

Literatur:

1. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Antiphospholipid-Syndrom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag. Berlin 2012;2955-2957.
2. Pengo V, Banzato A, Denas G et al.: Correct laboratory approach to APS diagnosing and monitoring. Autoimmun Reviews 2013;12: 832-834.
3. 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;4:295-306.
4. Dentali F, Manfredi E, Crowther M et al. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy. J Thromb Haemost 2005;3:2121-2123.
5. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral Anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
6. Derksen RH, de Groot PG. Towards evidence-based treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome. Lupus 2010;19:470-474.
7. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W et al. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010;376:1498-1509.
8. Wittkowsky AK, Downing J, Blackburn J et al.: Warfarin-related outcomes in patients with antiphospholipid antibody syndrome managed in an anticoagulation clinic. Thromb Haemost 2006; 96: 137-141
9. Barcellona D, Fenu L, Vannini ML et al.: Antiphospholipid syndrome patients: the performance of CoaguChek XS in the monitoring of vitamin K-antagonists. Thromb Res 2012; 129: e168-e170

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Birgit Linnemann
Schwerpunkt Angiologie/Hämostaseologie
Zentrum der Inneren Medizin –
Medizinische Klinik III
Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt/
Main, Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt/Main
E-Mail: Birgit.Linnemann@kgu.de

