



:: Anti-Phospholipid-Syndrom



- Das vorliegende Dokument ist eine Übersetzung der französischen Empfehlungen. Die Original-Leitlinie wurde in Zusammenarbeit der Autoren Prof. Zahir Amoura, Dr. Laurent Arnaud und Dr. Gilles Bagou erstellt und im Jahr 2009 von Orphanet begutachtet und publiziert.
- Bitte beachten Sie, dass einige Vorgehensweisen und insbesondere die aufgeführten Medikamente für Ihr Land ungültig sein könnten.

Synonyme: APS, Hughes-Syndrom

Definition:

Das Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) ist gekennzeichnet durch **thrombotische und/oder klinisch-geburtshilfliche Manifestationen** und mit in signifikanten Titern persistierenden **Antiphospholipid-Antikörpern (APAs)** (Liste 1 im Anhang). Im Verlauf der Erkrankung können die Thrombosen sich auf alle Gefäßbereiche ausweiten. Ohne angemessene Behandlung ist das Risiko eines Rezidivs sehr hoch. Die Krankheit kann isoliert auftreten (primäres APS) oder in Verbindung mit einer Autoimmunerkrankung, wie systemischem Lupus (sekundäres APS). Merke: Das isolierte Vorkommen von APA ohne gleichzeitig bestehende thrombotische oder obstetrische Ereignisse erlaubt keine Diagnose des APS im eigentlichen Sinne.

Mehr erfahren Sie unter:

[Kurzbeschreibung der Krankheit bei Orphanet](#)

Menu

Merkblatt für den Rettungsdienst

Empfehlungen für die Notfallambulanz

Synonyme

Notfallsituationen

Pathophysiologie

Empfehlungen im Notfall

Notfälle

Lenkung

Häufig verschriebene langfristige Therapien

Medikamenten-Wechselwirkungen

Vermeidung von Gefahren

Anästhesie

Besonderheiten der medizinischen Versorgung vor Einweisung ins Krankenhaus

Präventionsmaßnahmen

Weitere Informationen

Zusätzliche Maßnahmen und Krankenhauseinweisung

Organspende

Merkblatt für den Rettungsdienst

Ruf zu einem Patienten mit Anti-Phospholipid-Syndrom

Synonyme

- ▶ Hughes-Syndrom

Pathophysiologie

- ▶ Autoimmunkrankheit, die isoliert (primäres Syndrom) oder in Verbindung mit einer anderen Autoimmunkrankheit, insbesondere Lupus, auftreten kann (sekundäres Syndrom). Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern als Ursache von thrombotischen Ereignissen bei den Erkrankten.

Notfälle

- ▶ Thrombosen
- ▶ Multiorgan-Störungen durch diffuse Mikrozirkulationsthrombosen (Katastrophisches APS-Syndrom)
- ▶ Nebennierennekrose durch Thrombose
- ▶ iatrogene Schäden durch Antikoagulantien
- ▶ Präeklampsie, Eklampsie

Häufig verschriebene langfristige Therapien

- ▶ Antivitamin K

Vermeidung von Gefahren

- ❗ – die Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms ist im Notfall außerhalb des Krankenhauses nicht möglich, sie erfordert auf jeden Fall eine ätiologische Analyse der Thromboseereignisse
- Thrombozytopenien in Verbindung mit Heparin scheinen bei APS häufiger vorzukommen; Interferenz mit Anti-Vitamin K-Präparaten (AVK)

Besonderheiten der medizinischen Versorgung vor Einweisung ins Krankenhaus

- ▶ kaum Besonderheiten
- ▶ bei einer Überdosierung von Antivitamin K muss die Korrektur aufgrund der Gefahr einer rezidivierenden Thrombose vorsichtig erfolgen
- ▶ Krankenhauseinweisung in die Intensivpflege oder Reanimation

Weitere Informationen:

- ▶ Besuchen Sie die Orphanet-Website unter <http://www.orpha.net/> und geben Sie den Namen der Krankheit in das Suchfeld ein. Auf der Übersichtsseite der Krankheit wählen Sie im Menu <Zusatzinformationen> den Link <Expertenzentren>. Schränken Sie die Suchabfrage auf das gewünschte Land ein.

Empfehlungen für die Notfallambulanz

Notfallsituationen

- ▶ Thromboseereignis bei einem Patienten, der nicht als Träger von APAs bekannt ist
- ▶ Erstes thrombotisches Ereignis bei einem Patienten, der als Träger eines APA bekannt ist, oder rezidivierende Thrombose bei einem Patienten mit APS
- ▶ Katastrophisches Antiphospholipid-Syndrom
- ▶ Fehleinstellung der Antikoagulation bei einem Patienten, der wegen eines APS eine Langzeittherapie mit einem Anti-Vitamin K-Präparat (AVK) erhält

Empfehlungen im Notfall

1. Auftreten eines thrombotischen Ereignisses bei einem Patienten, der nicht als Träger von APAs bekannt ist

▶ Notfalldiagnostik:

- Es muss **bei jedem thrombotischen Ereignis nach einem APA** (Antikardiolipin und Anti-Beta2-Glycoprotein I) **gesucht** werden, wenn die **folgenden Bedingungen erfüllt** sind:
 - Alter < 40 Jahre
 - Thrombose in der familiären Vorgeschichte, unter 40
 - Arterielle Thrombose ohne bekannten kardiovaskulären Risikofaktor
 - Venenthrombose mit atypischer Lage (Oberarmvene, Mesenterialvene, Pfortader)
 - Auftreten von 3 aufeinanderfolgenden Fehlgeburten (vor der 10. SSW)++
- Im Notfall prüfen: Ziel ist es, ein eventuelles APS als Ursache so schnell wie möglich zu erkennen
 - Quantitatives Blutbild + Thrombozyten (zum **Nachweis** von Zytopenien: **Thrombopenie**)
 - Nachweis eines **zirkulierenden Antikoagulans**: verlängerte Koagulationszeit bei Zugabe von Phospholipid (meistens PTT), nicht korrigiert durch Zufügung des Kontrollplasmas, sondern durch einen Phospholipidüberschuss.

Hinweis: Der Nachweis einer verlängerten **PTT ist nicht mehr möglich, sobald eine Behandlung mit Heparin eingeleitet wurde. Die Bestimmung muss also dringend vorher durchgeführt werden.**

- Nachweis von Antikardiolipin-Antikörpern
- Nachweis von Anti-Beta2GPI-Antikörpern

▶ Therapeutische Sofortmaßnahmen

- Behandlung mit Heparin oder niedermolekularem Heparin (LMWH), langfristig dann mit AVK.
- Da die Diagnose APS im Notfall nicht mit Sicherheit gestellt werden kann (weil sie die Erhebung eines eingehenden immunologischen Status erfordert), unterscheidet sich die Erstversorgung nicht von der üblichen Versorgung einer Thromboembolie.
- Nachdem die Diagnose APS gestellt worden ist, muss die langfristige Antikoagulationsbehandlung in die Hände eines spezialisierten Teams gegeben werden. Die angestrebte INR der AVK-Behandlung hängt von der Lage der Thrombose ab: INR zwischen 2,5 und 3 bei Venenthrombose, INR zwischen 3 und 3,5 bei arterieller Thrombose.

2. Auftreten eines ersten thrombotischen Ereignisses bei einem Patienten, der als Träger eines APA bekannt ist, oder rezidivierende Thrombose bei einem Patienten mit APS

Nach den internationalen Kriterien (Liste 1) ist das Auftreten eines ersten thrombotischen Ereignisses bei einem als APA-Träger (signifikant und persistierend) bekannten Patienten zur Stellung der Diagnose APS hinreichend. **Die Träger eines APS erhalten normalerweise eine langfristige Antikoagulations-Behandlung mit AVK.**

▶ Notfalldiagnostik:

- Übliche Maßnahmen.
- Bei Patienten, die bereits eine Langzeit-Antikoagulationsbehandlung erhalten, empfiehlt sich eine Bestimmung der **INR**, um nach einer **AVK-Unterdosierung zu suchen** und gegebenenfalls deren Ursache zu finden (Compliance-Problem, Arzneimittelwechselwirkung usw.).

▶ **Therapeutische Sofortmaßnahmen**

- Wirksame Antikoagulation durch Heparin oder LMWH und später Wechsel auf AVK zur Langzeittherapie.
- Die Behandlung mit LMWH ist wenn möglich zu bevorzugen:
 - Die Häufigkeit von Thrombopenien unter Heparin scheint nämlich bei APS-Patienten erhöht zu sein.
 - Bei Patienten mit einer "spontanen" Verlängerung der PTT im Zusammenhang mit einem zirkulierenden Antikoagulans kann die Überwachung der Heparin-Behandlung nicht anhand der PTT erfolgen, stattdessen ist eine regelmäßige Dosierung der **Anti-Xa-Aktivität (Heparinspiegel) erforderlich**.
- Die angestrebte INR der AVK-Behandlung hängt von der Lage der Thrombose ab:
 - Bei Venenthrombose scheint eine INR um 2,5 hinreichend.
 - Bei arterieller Thrombose muss der angezielte Wert zwischen 3 und 3,5 liegen.
- Die **AVK-Behandlung** muss **lebenslang** fortgesetzt werden.
- **Im Falle eines thrombotischen Rezidivs bei einem APS-Patienten**, der bereits mit AVK in wirksamer Dosis **behandelt** wird und dessen INR im Zielbereich liegt: **zusätzliche Aspiringabe**.
- Im Falle einer Bolusgabe von Methylprednisolon (zum Beispiel bei einem begleitenden schweren Lupus-Schub) muss man sich des **Risikos einer Potenzierung der AVK durch die Corticoidbehandlung** bewusst sein, um die **AVK-Dosis entsprechend anzupassen**.

3. **Katastrophisches Antiphospholipid-Syndrom (CAPS)**

Das CAPS ist eine seltene Komplikation des APS. Es ist **gekennzeichnet durch das simultane Auftreten von multiplen, diffusen Mikrozirkulations-Thrombosen**. **In der Hälfte der Fälle ist das CAPS der entscheidende Hinweis auf ein zugrunde liegendes APS**, positive APA-Tests werden in diesem Stadium häufig verkannt.

▶ **Notfalldiagnostik:**

- Übliche Maßnahmen.

Bestimmend für die Diagnose ist das Bild einer **Multiorgan- Störung** in Verbindung mit den **klinischen Zeichen eines APS** (Livedo, subunguale Blutungen usw.).

Hinweis: Die Klassifikation des CAPS beruht auf international vereinbarten Kriterien (Liste 2). In der Praxis dienen diese Kriterien aber eher zur homogenen Kohortenbildung von Patienten als zur individuellen Diagnose eines CAPS.

▶ **Therapeutische Notfallmaßnahmen:**

- Den Patienten in die **Reanimation** bringen
- **Heparintherapie** in wirksamer Dosis.
- Kortikosteroidtherapie
- Bei schwersten Formen Plasmaaustausch oder Immunglobulin-Infusion.

Hinweis: **Bei einem Patienten mit CAPS, der sich normoton oder hypoton präsentiert**, muss **grundsätzlich** von der Diagnose einer **Nebennierennekrose** ausgegangen werden – umso mehr, wenn Schmerzen im Bauch- oder Lendenbereich auftreten, – um **die Reanimationsbehandlung nicht zu verzögern**. Eine solche Situation kann im Verlauf des CAPS oder einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit APS auftreten und sich in Form einer **subakuten oder akuten Nebenniereninsuffizienz** äußern oder zufällig im Rahmen einer Abdomen-CT entdeckt werden. Sie manifestiert sich durch das Auftreten eines venösen Nebenniereninfarkts oder die Bildung einer sekundären Blutung in den Nebennieren. **Die Versorgung erfolgt in gleicher Weise wie bei der akuten Nebenniereninsuffizienz (und bei APS)**.

4. **Fehleinstellung der Antikoagulation bei Patienten, die sich wegen ihres APS in AVK-Langzeittherapie befinden**

▶ **Notfalldiagnostik**

- Die üblichen diagnostischen Maßnahmen.

▶ **Therapeutische Notfallmaßnahmen:**

- Die übliche Versorgung

Hinweis: Aufgrund des **sehr hohen Risikos eines thrombotischen Rezidivs** muss die Verordnung von AVK-Antagonisten, außer bei unmittelbarer Lebensgefahr, mit großer Vorsicht erfolgen, um **die INR nicht zu stark** unter den sensiblen Bereich **zu senken**.

Lenkung

- ▶ Wohin?
 - Medizinische Abteilung (oder **Reanimationsabteilung bei schwerer Lungenembolie** oder bei Verdacht auf **CAPS**).
 - Die weitere Versorgung des Antiphospholipid-Syndroms muss spezialisiert erfolgen (Abteilung für Innere Medizin).
- ▶ Wann?
 - Die Versorgung einer Venenthrombose oder einer arteriellen Thrombose im Kontext eines APS erfordert eine unverzügliche Behandlung.

Medikamenten-Wechselwirkungen

- ▶ Übliche Wechselwirkungen von AVK-Präparaten

Anästhesie

- ▶ Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anästhesie.
- ▶ Das Blutungsrisiko in Verbindung mit der Langzeiteinnahme von Antikoagulantien muss berücksichtigt werden.

Präventionsmaßnahmen

- ▶ Compliance und regelmäßige biochemische Überwachung der Antikoagulationstherapie.

Zusätzliche Maßnahmen und Krankenseinweisung

- ▶ In den schwersten Fällen (z.B. bei zerebrovaskulärem Insult) ist es wichtig, von Anfang an eine psychologische Betreuung für die Erkrankten und ihre Familie zu empfehlen. Es ist wichtig, die Konsequenzen eventueller Folgeerscheinungen eines Unfalls in Verbindung mit APS zu antizipieren, die den Erkrankten vorübergehend oder dauerhaft zu einer Person mit neuer Behinderung machen könnten.
- ▶ In diesem Zusammenhang sollten die Patienten vor der Entlassung mit einigen Fragen zum Nachdenken konfrontiert werden:
 - Akzeptieren einer Behinderung
 - eine eventuelle Änderung in der Lebensplanung
 - die Aufrechterhaltung der Beziehungen innerhalb der Familie, des Berufslebens
 - unerlässlich: das Selbstwertgefühl wieder ins Gleichgewicht zu bringen
 - die Stellung und Rolle des Kranken innerhalb der familiären Struktur, die durch die Behinderung erschüttert werden könnte

Organspende

- APS-Patienten können keine Organe spenden.
- APS-Patienten können Empfänger eines Transplantats sein, es besteht jedoch **unmittelbar nach der Transplantation ein besonders hohes Thromboserisiko**. In der Literatur existieren keine Daten, die Empfehlung oder Kontraindikation einer Organspende bei APS-Patienten stützen würden.

Literatur

- ▶ P.L. Meroni, M. Moia, R.H. Derksen, A. Tincani, J.A. McIntyre and J.M. Arnout et al., Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis, *Lupus* 12 (2003), pp. 504–507
- ▶ R.L. Brey, J. Chapman, S.R. Levine, G. Ruiz-Irastorza, R.H. Derksen and M. Khamashta et al., Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002, *Lupus* 12 (2003), pp. 508–513
- ▶ R.A. Asherson, R. Cervera, P.G. de Groot, D. Erkan, M.C. Boffa and J.C. Piette et al., Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines, *Lupus* 12 (2003), pp. 530–534

Anhang

► Liste 1: Diagnosekriterien des APS

Die Kriterien eines APS sind erfüllt, wenn mindestens ein klinisches und ein biochemisches Kriterium erfüllt ist.

■ Klinische Kriterien:

– 1. Gefäßthrombose:

- Mindestens 1 thrombotische Episode (arteriell, venös oder kleine Gefäße) in einem beliebigen Gewebe oder Organ. Die Thrombose muss durch ein objektives und validiertes Kriterium bestätigt sein (typisches Aussehen in der Bildgebung, oder die Thrombose muss sich bei histopathologischer Untersuchung ohne eine begleitende Vaskulitis manifestieren).

•

– 2. Perinatale Morbidität:

- a. Mindestens 1 unerklärter intra-uteriner Fruchttod vor der 10. Schwangerschaftswoche bei durch Sonographie oder makroskopische Untersuchung dokumentierter normaler Morphologie des Fetus
- b. Auftreten mindestens einer Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche mit morphologisch normal entwickeltem Fetus, im Zusammenhang mit Eklampsie oder schwerer Präeklampsie oder mit erwiesener Plazentainsuffizienz
- c. Auftreten von mindestens 3 aufeinander folgenden ursächlich ungeklärten Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche, nach Ausschluss einer anatomischen oder hormonellen Anomalie der Mutter und Ausschluss einer mütterlichen oder väterlichen Chromosomenanomalie.

•

■ Biochemische Kriterien:

- (1.) Nachweis von Lupus-Antikoagulans, mindestens 2 Mal im Abstand von 12 Wochen, Nachweis gemäß den Empfehlungen der ISTH.
- (2.) Nachweis von Antikardiolipin-Antikörpern (IgG und/oder IgM), mindestens 2 Mal, mit intermediärem oder erhöhtem Titer (> 40 UGPL oder MPL oder > 99. Perzentile), gemessen nach einem standardisierten ELISA-Verfahren
- (3.) Nachweis von Anti-Beta2GP1-Antikörpern (IgG oder IgM) mit einem Titer > 99. Perzentile, mindestens 2 Mal im Abstand von 12 Wochen, nach einem standardisierten ELISA-Verfahren.

► Liste 2: Klassifikationskriterien des CAPS

- (1.) Befall von mindestens 3 Organen, Systemen und/oder Geweben.
- (2.) Entwicklung der Symptome gleichzeitig oder innerhalb von weniger als einer Woche.
- (3.) Histopathologische Bestätigung eines Verschlusses kleiner Gefäße in mindestens einem Organ oder Gewebe.
- (4.) Biochemischer Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (Nachweis eines Lupus-Antikoagulans und/oder eines Antikardiolipin-Antikörpers)
 - **Gesichertes CAPS:** Vorhandensein von 4 Kriterien
 - Wahrscheinliches CAPS:
 - Vorhandensein der Kriterien 2, 3 und 4, jedoch Befall von nur 2 Organen, Systemen oder Geweben
 - Vorhandensein der Kriterien 1, 2 und 3, jedoch keine biochemische Bestätigung nach mindestens 6 Wochen Abstand aufgrund des vorzeitigen Todes eines Patienten, der vor dem Auftreten des CAPS nicht auf Antiphospholipid-Antikörper getestet worden ist
 - Vorhandensein der Kriterien 1, 2 und 4
 - Vorhandensein der Kriterien 1, 3 und 4 nach Entwicklung des 3. klinischen Ereignisses innerhalb von mehr als einer Woche, aber weniger als einem Monat, trotz Antikoagulationstherapie.

Diese Empfehlungen wurden gemeinsam erarbeitet von:

Professor Zahir Amoura und Doktor Laurent Arnaud
Centre National de Référence des lupus et syndromes des antiphospholipides,

Dr. Gilles Bagou
SAMU-69 Lyon

Datum der Fertigstellung: 27. November 2009

Übersetzung: Orphanet Deutschland, Prof. Ulrich Langenbeck
Datum der Übersetzung: 2012