

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Das
Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
aus der Sicht des Geburtshelfers //
The Antiphospholipid Syndrome – the
Obstetric Point of View

Mayer-Pickel K

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2018;

15 (4), 9-13

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom aus der Sicht des Geburtshelfers

K. Mayer-Pickel

Kurzfassung: Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS) ist charakterisiert durch das Auftreten von arteriellen und/oder venösen Thrombosen bzw. geburtshilflichen Komplikationen sowie dem 2-maligen Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (*Lupus anticoagulans*, Antikardiolipin-Antikörper, anti- β 2-Glykoprotein-Antikörper). Geburtshilfliche Manifestationen können in allen 3 Trimestern auftreten mit rezidivierenden (habituellen) Aborten bis zur 10. Schwangerschaftswoche, Spätaborten bzw. einem intrauterinen Fruchttod ab der 10. Schwangerschaftswoche sowie einer Präeklampsie, die sich insbesondere beim APS bereits in einem frühen Gestationsalter – teilweise sogar vor der 24. Schwangerschaftswoche und damit vor der Lebensfähigkeit – präsentieren kann.

Die Basistherapie des APS besteht aus Aspirin (T-ASS 100–150 mg/d) und Heparin (Enoxiparin/Lovenox) ab der Frühschwangerschaft. Leider kann es bei bis zu 30 % der Frauen trotz dieser Therapie zu Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft kommen. In diesen Fällen ist der Einsatz anderer Therapieoptionen wie intravenöse Immunglobuline, Kortison oder Hydroxychloroquin anzudenken.

Entscheidend für ein optimales maternales und neonatales Outcome ist ein prophylakti-

sches Management im Sinne eines „*prepare for pregnancy*“ mit einer Vorstellung – in manchen Fällen bereits präkonzeptionell – in einem Perinatalzentrum mit Risikostratifizierung, Aufklärung über etwaige Komplikationen und der Erstellung eines Behandlungsplans. Während der Schwangerschaft sollten engmaschige Kontrollen mit Beurteilung von fetalem Wachstum und Entwicklung sowie Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio zur frühzeitigen Erkennung einer Präeklampsie erfolgen.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Präeklampsie, Aspirin, niedermolekulares Heparin

Abstract: The Antiphospholipid Syndrome – the Obstetric Point of View: The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease and is characterized by the presence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies/ACLA, lupus anticoagulans/LA and anti- β 2-glycoprotein) in the maternal circulation. These antibodies are associated with arterial and/or venous thromboses and with adverse obstetric outcome such as early and recurrent fetal loss, preeclampsia (PE), intrauter-

ine growth restriction (IUGR) and intrauterine fetal death (IUFD). APS occurs isolated as primary APS or combined with other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE) or Raynaud disease. APS is characterized by a broad clinical spectrum, ranging from non-criteria manifestations such as livedo reticularis, thrombocytopenia or skin ulcers to the classical pregnancy morbidities and vascular events. The basic treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy is low-dose aspirin (LDA) and low-molecular-weight-heparin (LMWH); unfortunately, up to 30% of women suffer from adverse obstetric outcome despite treatment. Several treatment options such as corticosteroids, intravenous immunoglobulins or hydroxychloroquine for refractory obstetric APS have been proposed.

Regular controls from beginning of pregnancy with survey of fetal weight and development and measurement of sFlt-1/PIGF-ratio for an early detection of preeclampsia might improve the maternal and neonatal outcome.

Z Gefäßmed 2018; (4): 9–13.

Key words: pregnancy, antiphospholipid syndrome, preeclampsia, aspirin, low-molecular-weight-heparin/LMWH

■ Einleitung

Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen und wurde 1983 von Graham Hughes erstmals beschrieben [1]. Definiert wird es durch das Auftreten von venösen und/oder arteriellen Thrombosen bzw. Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft (Tab. 1) sowie dem 2-maligen Nachweis von mindestens einem Antiphospholipid-Antikörper (aPI). Zu den aPI, welche derzeit in den Sydney-Kriterien inkludiert sind, zählt man *Lupus anticoagulans* (LA), Antikardiolipin-Antikörper (ACLA [IgG und/oder IgM]) sowie anti- β 2-Glykoprotein 1 (anti- β 2GP1 [IgG und/oder IgM]) [2]. Die Prävalenz von aPI in der Normalpopulation liegt zwischen 1 und 5 %, mit einer mit dem Alter zunehmenden Tendenz [3].

Ursprünglich wurde die Assoziation zirkulierender aPI mit Thrombosen, Komplikationen der Schwangerschaft und Thrombozytopenie als sog. sekundäres APS ausschließlich bei Frauen mit systemischen *Lupus erythematoses* (SLE) beschrieben. Bereits seit längerer Zeit existiert jedoch der Begriff des

„primären APS“, welches als eigenständiges autoimmunologisches Krankheitsbild ohne gleichzeitiges Vorkommen eines SLE, Sjögren-Syndroms oder Morbus Raynaud in Erscheinung tritt [4, 5].

Die klinischen Manifestationen des APS weisen ein breites Spektrum auf:

1. Asymptomatische aPI-Positivität (ohne anamnestiche Thrombosen bzw. geburtshilfliche Komplikationen),

Tabelle 1: Klassifikationskriterien des APS. Mod. nach [6].

Klinische Kriterien

- Thrombosen
 - 1 arterielle, venöse oder „small-vessel“-Thrombose
- Geburtshilfliche Komplikationen
 - 1 Spätabort ohne erklärbare Ursache nach der 10. Schwangerschaftswoche
 - 1 Frühgeburtlichkeit vor der 34. Schwangerschaftswoche durch Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung bzw. andere Formen der Plazentadysfunktion
 - 3 Frühaborte ohne erklärbare Ursache vor der 10. Schwangerschaftswoche

Laborkriterien

- Das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern zu mindestens 2 Zeitpunkten mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 12 Wochen.
- *Lupus anticoagulans*
 - moderate bis hohe Titer an Antikardiolipin-Antikörpern (IgM und/oder IgG)
 - Anti- β 2-Glykoprotein 1-Antikörper (IgM und/oder IgG)

Eingelangt und angenommen am 03. Juli 2018; Pre-Publishing Online: 17. August 2018

Aus der Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Graz

Korrespondenzadresse: Dr. Karoline Mayer-Pickel, Spezialambulanz für maternale Erkrankungen, Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Auenbruggerplatz 14, A-8036 Graz; E-Mail: karoline.pickel@medunigraz.at

2. Atypische Manifestationen wie *Livedo reticularis*, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, kardiale Beteiligung, Nephropathie, Hautulzera oder kognitive Dysfunktion,
3. Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft,
4. Thrombosen (arteriell und/oder venös) und
5. Katastrophales APS/CAPS.

Eine Thrombozytopenie sowie *Livedo reticularis* sind atypische Manifestationen, welche bei 20 % aller Patientinnen mit aPL vorkommen [6].

Obwohl nicht zu den klassischen Definitionskriterien gehörend, ist eine Thrombozytopenie von nicht unwesentlicher Bedeutung, da sie zum einen eine Erstmanifestation eines APS darstellen kann, was natürlich therapeutische Konsequenzen während der Schwangerschaft hat, bzw. ist sie eine nicht unwesentliche Differentialdiagnose zu einer schweren Präeklampsie bzw. HELLP-Syndrom. Durch Bestimmung der sFlt-1/PIGF-Ratio ist eine Differenzierung zwischen Thrombozytopenie als Manifestation eines APS und Präeklampsie möglich.

Das katastrophale APS ist eine extrem seltene schwere Form des APS, bei welchem es simultan zu Thrombosen in mindestens 3 Organsystemen kommt. Es ist durch eine sehr hohe Mortalität von bis zu 50 % charakterisiert, kommt aber nur bei < 1 % aller Patientinnen mit APS vor.

Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft gehören neben den venösen Thrombosen sowie einer Pulmonalarterienembolie zu den häufigsten Manifestationen des APS.

■ „Obstetric“ APS

Zahlreiche In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass aPL einen direkten negativen Einfluss auf die Plazentation haben. So hemmen aPL u. a. die Differenzierung der Synzytiotrophoblasten, beeinträchtigen das Einwachsen des Trophoblasten in das Endometrium und haben zum Teil eine anti-angiogene Wirkung [7–10].

Das APS wurde bis vor einigen Jahren als erworbene autoimmunologische Thrombophilie betrachtet und Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft durch Thrombosen bzw. Infarkte der Plazenta erklärt. Mittlerweile weiß man, dass chronische inflammatorische Prozesse sowie eine gesteigerte Aktivierung des Komplementsystems eine der pathophysiologischen Mechanismen des „geburtshilflichen“ APS sind [11, 12].

Nichtsdestotrotz sind die genauen Mechanismen, die zu Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft führen, immer noch nicht ganz geklärt; gesichert ist, dass aPL einen negativen Effekt sowohl auf der fetalen Seite (Trophoblast-Invasion, Angiogenese) als auch auf der maternalen Seite (Dezidua, endometriale Endothelzellen) haben [13–20].

Somit scheint die fehlerhafte Plazentation nicht ausschließlich durch pro-thrombotische bzw. inflammatorische Prozesse bedingt zu sein.

Das „obstetric“ APS ist durch das Auftreten unterschiedlicher Komplikationen der Früh- bzw. Spätschwangerschaft charak-

terisiert, wobei die häufigste Manifestation ein habituelles Abortgeschehen ist. Darunter versteht man das Vorkommen von mindestens 3 aufeinanderfolgenden (frühen) Fehlgeburten vor der 10. Schwangerschaftswoche ohne Hinweise auf eine Chromosomenaberration bzw. auf etwaige maternale oder paternale Faktoren. Laut Literatur sind 7–25 % aller habituellen Aborte bei aPL-positiven Frauen anzutreffen [7–10].

Das Auftreten eines Spätabort – eine Fehlgeburt nach der 10. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht < 500 g – sowie ein intrauteriner Fruchttod (ein Absterben des Kindes *in utero* mit einem Geburtsgewicht > 500 g) ist eine weitaus seltenere Komplikation bei Frauen mit APS.

Weitere, insbesondere für das Management entscheidende Manifestationen des APS sind alle Formen der Plazentadysfunktion. Dazu gehören eine Präeklampsie, eine isolierte intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR [geschätztes Gewicht < 5. Perzentile und pathologische fetale und/oder maternale Doppler]) sowie im weiteren Sinn eine vorzeitige Plazentalösung [11, 12].

Eine Präeklampsie ist definiert als ein entweder erstmalig auftretender Hypertonus (> 140/90 mmHg) nach der 20. Schwangerschaftswoche oder „aufgepfropft“ auf einen prä-existenten Hypertonus und mindestens eines der folgenden Kriterien: Proteinurie (> 300 mg/24h Harn), andere maternale Organmanifestationen (Leberbeteiligung, Cephalaea, Augenflimmern, Laborveränderungen – insbesondere eine Thrombozytopenie) oder eine uteroplazentare Dysfunktion mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung [21].

Generell unterscheidet man zwischen einer „early onset“ Präeklampsie (< 34. Schwangerschaftswoche) und einer „late onset“ Präeklampsie (> 34. Schwangerschaftswoche), wobei eine „early onset“ Präeklampsie fast immer mit einer fetalen Beteiligung im Sinne einer intrauterinen Wachstumsretardierung assoziiert ist.

Laut Literatur kommt es bei 1/3 aller Frauen mit APS zum Auftreten einer Präeklampsie, leider häufig in einem sehr frühen Gestationsalter und trotz adäquater Therapie [22].

Da aPL einen negativen Effekt auf die Implantation, Plazentation sowie die weitere embryonale Entwicklung haben, wurde bereits von einigen Autoren postuliert, dass diese auch ursächlich für eine primäre Sterilität (keine Konzeption bei bestehendem Kinderwunsch nach mindestens einem Jahr regelmäßigen Geschlechtsverkehrs ohne empfängnisverhütende Maßnahmen) sein können [20, 23, 24]. Aber auch ein sog. „recurrent implantation failure“, also kein Eintritt einer Schwangerschaft trotz mehrerer Versuche einer In-vitro-Fertilisierung, könnte mit dem Vorhandensein von aPL assoziiert sein. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen dürften der hemmende Effekt der aPL insbesondere auf die endometrioide Angiogenese bzw. ein direkter toxischer Effekt auf den Embryo vor der Implantation sein [21].

■ Management

Die Grundvoraussetzung für ein „optimales“ Management vor bzw. während der Schwangerschaft ist zweifelsohne eine ak-

kordierte Zusammenarbeit zwischen den betreuenden Ärzten bzw. Fachrichtungen.

Die geburtshilfliche Betreuung sollte primär an einem Perinatalzentrum erfolgen, bei Frauen mit habituellen Aborten wäre bereits eine präkonzeptionelle Vorstellung empfehlenswert. Bei den meisten Frauen – insbesondere mit einer Präeklampsie in einer vorherigen Schwangerschaft – ist eine Vorstellung in der Frühschwangerschaft ausreichend.

Ein wesentlicher Punkt der präkonzeptionellen Beratung ist eine „Risikostratifizierung“ (Tab. 2); anhand verschiedener Risikofaktoren kann ein individualisierter Managementplan im Sinne eines „prepare for pregnancy“ erstellt werden. Dazu gehören unterschiedliche präventive Maßnahmen (u. a. Lebensstilmodifikation) sowie die Information bezüglich der Betreuung während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.

Die Basistherapie des APS während der Schwangerschaft ist – unabhängig von anamnestischen Thrombosen – Aspirin/T-ASS (100–150 mg/d) und niedermolekulares Heparin (NMH [Enoxiparin/Heparin]) ab der Frühschwangerschaft. Ob NMH in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung gegeben wird, ist abhängig davon, ob die Schwangere eine Thrombose hat bzw. hatte [25] (Tab. 3).

Mittlerweile gibt es bereits die Überlegung, auch sogenannten „aPl-Carrier“, also asymptomatischen Patienten mit aPl, in Hochrisikosituationen Heparin bzw. Aspirin zu verabreichen [26, 27]. Da eine Schwangerschaft *per se* eine Hochrisikosituation für das Auftreten von Thrombosen bzw. habituellen Aborten, Präeklampsie etc. darstellt, ist dieser Vorschlag prinzipiell überlegenswert und in einigen Situationen (hohe aPl-Titer, „triple-positiv“) vorstellbar [26, 27]. Voraussetzung ist natürlich eine dahingehende Aufklärung der Patientin.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sollten regelmäßige Kontrollen (alle 4 Wochen bis zur 24. Schwangerschaftswoche, danach alle 2 Wochen) – ideal in einer Spezialambulanz – durchgeführt werden. Dazu gehören neben einer Wachstumskontrolle des Feten mit Dopplersonographie der fetalen Gefäße und einer Dopplersonographie der beiden maternalen Aa. uterinae ab der 20. Schwangerschaftswoche, regelmäßige Bestimmungen der sFlt-1/PIGF-Ratio für das rechtzeitige Erkennen einer Präeklampsie [28] (Tab. 4).

Bei einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf mit normalem Wachstum und Entwicklung des Feten sowie stabilen maternalen Verhältnissen und keinerlei Kontraindikationen für eine vaginale Entbindung sollte eine Sponangeburt angestrebt werden, eine Geburtseinleitung vor dem errechneten Geburtstermin ist meistens nicht notwendig.

Tabelle 2: Wesentliche Risikofaktoren und therapeutische Konsequenz

Krankheitsspezifische Risikofaktoren	Empfehlungen/Maßnahmen
Thrombosen	NMH in therapeutischer Dosierung ab Beginn der Schwangerschaft
Komplikationen trotz Basistherapie	Hydroxychloroquin, intravenöse Immunglobuline, Kortison, Apherese/Plasmapherese/Immunapherese
Allgemeine Risikofaktoren	
Mütterliches Alter	keine
Hypertonie	Optimale RR-Einstellung, 24-h-RR-Messung, SS-taugliche Medikamente (Methyl dopa, Ca-Antagonisten)
Diabetes mellitus	Optimale Einstellung, SS-taugliche Medikamente (Insulin, Metformin)
Gestationsdiabetes in einer vorherigen Schwangerschaft	vorgezogener oGTT (bereits vor der 24. SSW)
Adipositas	präkonzeptionelle Gewichtsreduktion, Lifestyle-Modifikation
Schilddrüsenerkrankungen	Optimale Einstellung, SS-taugliche Medikamente
Frühgeburtlichkeit in einer vorherigen Schwangerschaft	Progesteron (Arefam, Uterogestan), regelmäßige Zervixkontrollen
Nikotinabusus	Nikotinkarenz

Eine elektive Sektio aus fetaler, seltener maternaler Indikation ist meistens bei einem frühen Gestationsalter notwendig.

■ **Therapierefraktäres APS**

Eine besondere Herausforderung für das Management stellt das sogenannte therapierefraktäre APS dar, bei dem es trotz adäquater (Dosierung und Therapiebeginn) Therapie mit Aspirin und Heparin in bis zu 30 % zu einem Therapieversagen kommt. Da es vor allem zum Auftreten von Komplikationen im 3. Trimenon wie IUGR bzw. Präeklampsie kommen kann,

Tabelle 3: Basistherapie des APS während der Schwangerschaft

	APS ohne anamnestische Thrombosen und habituelle Aborte	APS ohne anamnestische Thrombosen und St. p. Präeklampsie, IUGR	APS und Thrombosen
Aspirin	100–150 mg/Tag	100–150 mg/Tag	100–150 mg/Tag
Heparin	Prophylaktische Dosierung	Prophylaktische Dosierung	Therapeutische Dosierung

Tabelle 4: Kontrollen während der Schwangerschaft

1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Alle 4 Wochen Kontrolle	Alle 4 Wochen Kontrolle	Alle 2 Wochen Kontrolle
Erstvorstellung	Blutdruck und Harnkontrolle	Blutdruck und Harnkontrolle
Beginn mit T-ASS und NMH (spätestens in der 16. SSW)	Organscreening in der 20. SSW	Biometrie
Combined Test	Biometrie Doppler der A. uterina bds. sFlt-1/PIGF-Ratio anti-Xa	Doppler der fetalen Gefäße Doppler der A. uterina bds. sFlt-1/PIGF-Ratio anti-Xa

wird in der Literatur mehrfach postuliert, dass hierfür eventuell eine vermehrte Expression von sFlt-1 ursächlich ist.

Da Kortison sowohl das Komplementsystem hemmt als auch die Trophoblasteninvasion und Plazentation verbessert, ist ein Einsatz insbesondere bei habituellen Aborten anzudenken [29].

Die Gabe von intravenösen Immunglobulinen ist ebenso eine Option, dennoch gibt es in der Literatur kaum Hinweise auf einen echten Benefit dieser parenteralen Therapie im Vergleich zu Aspirin und Heparin [30–33].

Der Einsatz von Statinen, insbesondere Pravastatin, wurde in letzter Zeit immer wieder bei therapieresistenten „Fällen“ postuliert [34, 35]. Trotz guter Ergebnisse muss jedoch festgehalten werden, dass Statine in der Schwangerschaft immer noch kontraindiziert sind; nach intensiver Aufklärung der Schwangeren, insbesondere über den „off-label use“, ist jedoch ein „Therapieversuch“ denkbar.

Anders verhält es sich mit Hydroxychloroquin (HCQ). Mehrere Studien haben gezeigt, dass HCQ die Rate an aPl-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen reduziert [36–46]. Aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums, insbesondere seiner immunmodulatorischen Effekte sowie der kaum vorhandenen Nebenwirkungen, sollte HCQ als zusätzliches Medikament bei Frauen mit einem hohen Wiederholungsrisiko für Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft angedacht werden.

Die Durchführung einer Plasmapherese bzw. einer Immunapherese bei schweren Formen eines therapierefraktären OAPS wurde von einigen Autoren beschrieben [47–56]. Der Hintergrund ist, dass neben aPl auch zusätzlich pro-inflammatorische und pro-koagulatorische Substanzen durch diese Verfahren entfernt werden und es somit zu einer Verbesserung der mütterlichen Endothelfunktion sowie der plazentaren Perfusion kommt und damit einhergehend die trophoblastäre Invasion und Plazentation optimiert wird.

Literatur:

- Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes GR. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287: 1021–3.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- Mehrani T, Petri M. In: Cervera R, Reverter JC, Khamashta M (eds). *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. Elsevier, 2009, Vol. 10; 13–34.
- Harris EN. Syndrome of the black swan. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 324–6.
- Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1019–27.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18005.
- Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 522–39.
- Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 133–52.
- Branch DW, Silver RM, Porter TF. Obstetric antiphospholipid syndrome: current uncertainties should guide our way. *Lupus* 2010; 19: 446–52.
- Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001–5.
- Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1428–32.
- Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1019–27.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 330–9.
- Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L. Defective endothelial trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 1067–71.
- Di Simone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliandro D, et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 140–50.
- Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of beta 2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 462–7.
- Di Simone N, Castellani R, Caliandro D, Caruso A. Antiphospholipid antibodies regulate the expression of trophoblast cell adhesion molecules. *Fertil Steril* 2002; 77: 805–11.
- Redecha P, Franke CW, Ruf W, Mackman N, Girardi G. Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 3453–61.
- Staub HL, Dal Ben ER, Bauer ME. The antiphospholipid syndrome and Tregs. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 697–8.
- D'ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 901–8.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4: 97–104.
- Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 219–25.
- Carp HJ, Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32: 159–61.
- Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid

Aufgrund des fortschreitenden Wissenszuwachses insbesondere über pathophysiologische Mechanismen des APS werden in Zukunft hoffentlich einige neue Therapieoptionen untersucht und anwendbar sein.

Nichtsdestotrotz sollten Schwangerschaften bei Frauen mit APS trotz Fortschritt im Management immer noch als Hochrisikoschwangerschaften betrachtet und dementsprechend behandelt werden. Das Wissen über mögliche Komplikationen wie auch Therapiemöglichkeiten ist entscheidend für ein optimales maternales und neonatales Outcome. Somit ist ein prophylaktisches Management im Sinne eines „prepare for pregnancy“ mit präkonzeptioneller Beratung und Kontrollen in der Schwangerschaft in einem Perinatalzentrum anzustreben.

Relevanz für die Praxis

- Frauen mit APS haben häufiger Komplikationen der Früh- und Spätschwangerschaft als die Normalbevölkerung.
- Allen Frauen mit APS sollte ab der Frühschwangerschaft Heparin und Aspirin gegeben werden, spätestens in der 16. SSW sollte damit begonnen werden.
- Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern, jedoch (noch) ohne klinische Manifestation, könnten von dieser Therapie profitieren.
- Für ein verbessertes neonatales und maternales Outcome empfehlen sich spätestens im 1. Trimenon die Vorstellung in einem Perinatalzentrum sowie engmaschige Kontrollen während der Schwangerschaft.
- In bis zu 30 % der Fälle kommt es bei Frauen mit APS trotz Therapie mit Aspirin und Heparin zum Therapieversagen. Diese Frauen sollten vor der nächsten Schwangerschaft über Therapieoptionen aufgeklärt werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

- id antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2010; 93: 2441–3.
25. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzo I, Brey R, Crowther M, 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: 206–18.
26. Ceccarelli F, Chighizola C, Finazzi G, Meroni PL, Valesini G. Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: “Pros” and “Cons”. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 568–71.
27. Reggia R, Andreoli L, Tincani A, Shoenfeld Y. Current treatment strategies for management of antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2: 1–11.
28. Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M. Angiogenic factors in pregnancies of women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol* 2018; 127: 19–23.
29. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948–51.
30. Triolo G, Ferrante A, Ciccica F, Accardo-Palumbo A, Perino A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 728–31.
31. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *The Pregnancy Loss Study Group. Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122–7.
32. Tincani A, Scarsi M, Franceschini F, Cattaneo R. Intravenous immunoglobulin in pregnancy: a chance for patients with an autoimmune disease. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 553–4.
33. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 226–35.
34. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 720.e1–720.e17.
35. Lefkou E, Mamopoulos A, Fragakis N, et al. Clinical improvement and successful pregnancy in a preeclamptic patient with antiphospholipid syndrome treated with pravastatin. *Hypertension* 2014; 63: e118–9.
36. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292–9.
37. Albert CR, Schlesinger WJ, Viall CA, et al. Effect of hydroxychloroquine on antiphospholipid antibody-induced changes in first trimester trophoblast function. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 154–64.
38. Marchetti T, Ruffatti A, Willemin C, de Moerloose P, Cohen M. Hydroxychloroquine restores trophoblast fusion affected by antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 910–20.
39. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498–509.
40. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 498–502.
41. De Carolis S, Botta A, Salvi S, et al. Is there any role for the hydroxychloroquine (HCQ) in refractory obstetrical antiphospholipid syndrome (APS) treatment? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 760–2.
42. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 4: 58–62.
43. Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Masseau A, et al. Obstetrical APS: is there a place for hydroxychloroquine to improve the pregnancy outcome? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 23–9.
44. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, Lliso G, Khamashta MA, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 273: e1–8.
45. 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; 27: 285–90.
46. Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thromb Haemost* 2018; 118: 639–46.
47. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 196–202.
48. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol* 2016; 115: 14–9.
49. Ruffatti A, Favaro M, Brucato A, et al. Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block. *Transfus Apher Sci* 2015; 53: 269–78.
50. Bontadi A, Ruffatti A, Marson P, et al. Plasma exchange and immunoabsorption effectively remove antiphospholipid antibodies in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *J Clin Apher* 2012; 27: 200–4.
51. Kobayashi S, Tamura N, Tsuda H, Mokuno C, Hashimoto H, Hirose S. Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 399–401.
52. Nakanishi I, Fujita T, Shinohara K, et al. Treatment with immunoabsorbent plasmapheresis in a pregnant woman with antiphospholipid syndrome (in Japanese). *J Osaka Soc Dialysis Therapy* 1998; 16: 55–8.
53. Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, et al. Immunoabsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 307–11.
54. Bortolati M, Marson P, Chiarelli S, et al. Case reports of the use of immunoabsorption or plasma exchange in high-risk pregnancies of women with antiphospholipid syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 157–60.
55. El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236–41.
56. Frampton G, Cameron JS, Thom M, Jones S, Raftery M. Successful removal of anti-phospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low-dose prednisolone. *Lancet* 1987; 31: 1023–4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)