

## Antiphospholipidantikörpersyndrom

Rüdiger Schmidt<sup>1</sup>, Ernst-Heinrich Scheuermann<sup>1</sup>, Achim Viertel<sup>1</sup>, Helmut Geiger<sup>1</sup>, Inge Scharrer<sup>2</sup>

### ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund:** Antiphospholipidantikörper umfassen eine Gruppe von Autoantikörpern, als deren wichtigste Vertreter die Lupusantikoagulanzen und die Anticardiolipinantikörper bekannt sind.

□ **Klinisches Bild:** Eine ausgeprägte Thrombophilie, rezidivierende Fehlgeburten sowie eine Thrombozytopenie charakterisieren die klinische Trias des Antiphospholipidsyndroms. Andere klinische Manifestationen umfassen: Migräne, Chorea minor, hämolytische Anämie, Erkrankungen der Herzklappen, Budd-Chiari-Syndrom, rezidivierende Pankreatitiden, intestinale Apoplexie, maligne Hypertonie, Livedo reticularis, Präeklampsie, fetale Wachstumsverzögerungen oder das sogenannte „katastrophale Antiphospholipidantikörpersyndrom“. Im Gegensatz zum „primären Antiphospholipidantikörpersyndrom“ finden sich Lupusantikoagulanzen und Anticardiolipinantikörper beim „sekundären Antiphospholipidantikörpersyndrom“ im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, von Neoplasien und Infektionen oder sind mit dem Gebrauch bestimmter Medikamente assoziiert.

□ **Therapie:** Die Behandlung asymptomatischer Patienten ist nicht indiziert, da nur 10 bis 15% der Patienten mit positivem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern thromboembolische Komplikationen entwickeln. In letzteren Fällen umfaßt die konservative Therapie eine zeitlich nicht limitierte orale Antikoagulation. Eine zusätzliche prophylaktische Therapie mit Immunsuppressiva führt bei Patienten mit primärem Antiphospholipidantikörpersyndrom zu keiner Verminderung thromboembolischer Komplikationen.

**Schlüsselwörter:** Antiphospholipidantikörper · Anticardiolipinantikörper  
Lupusantikoagulans · Antiphospholipidantikörpersyndrom

*Med Klin 1999;94:93–100.*

### ABSTRACT

#### Antiphospholipid Antibody Syndrome

□ **Background:** Antiphospholipid antibodies comprise a family of auto-antibodies mainly characterized by the presence of the lupus anticoagulant (LA) and anticardiolipin antibodies (ACA).

□ **Clinical Appearance:** The antiphospholipid antibody syndrome is defined by the appearance of frequent thromboses, repeated fetal losses and thrombocytopenia. Other clinical manifestations associated with APA include migraine, chorea, hemolytic anemia, heart valve disease, Budd-Chiari syndrome, perpetual pancreatic episodes, intestinal infarctions, malignant hypertension, livedo reticularis, pre-eclampsia, fetal growth retardation or catastrophic antiphos-

### HISTORISCHER ÜBERBLICK

Mit der Komplementbindungsreaktion zur Luesdiagnostik nach Wassermann [117] begann das Interesse an Antiphospholipidantikörpern. Glaubte Wassermann noch, das von ihm verwendete „Reagin“ (Antikörper) sei spezifisch für *Treponema pallidum*, so konnte Pangborn [90] 1941 nachweisen, daß es sich bei dem entsprechenden Antigen um ein im Organismus ubiquitär vorkommendes Phospholipid – Cardiolipin oder Diphosphatidylglycerol – handelte.

Ein zweiter Antiphospholipidantikörper konnte im Rahmen eines großangelegten serologischen Luessuchprogramms in den USA gefunden werden. Dieser als „biological false positive serological test for syphilis“ (BFP-STs) bezeichnete Antikörper ließ sich unter zwei Bedingungen nachweisen: perinfektös bei einer Reihe akuter luesunabhängiger Infektionen („acute BFP-STs“) oder als ätiologisch unklarer „chronic BFP-STs“ [80]; heute geht man davon aus, daß der „chronic-BFP-STs“-Test eine Manifestation des systemischen Lupus erythematoses darstellt, wenngleich sich eine Korrelation zwischen diesem VDRL-Test und den später zusätzlich detektierten Antiphospholipidantikörpern nicht finden ließ [74].

Müller et al. [83] charakterisierten erstmals 1951 ein im Plasma zirkulierendes ungewöhnliches Antikoagulans, Conley et al. [32] fanden 1952 eine verlängerte Thromboplastinzeit bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses. Obgleich nicht nur bei diesen beschrieben [42], bürgerte sich dennoch für diesen Inhibitor die Bezeichnung „Lupusantikoagulans“ [39] ein. Bowie et al. [18] berichteten schließlich den paradoxen Effekt dieses Inhibitors auf die Gerinnung: Sie beobachteten das Auftreten von Thrombosen, wo man eigentlich Blutungskomplikationen hätte erwarten dürfen.

<sup>1</sup> Medizinische Klinik IV, Funktionsbereich Nephrologie,

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Funktionsbereich Angiologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/M.

Eingang des Manuskripts: 1. 7. 1997.

Annahme des überarbeiteten Manuskripts: 9. 7. 1998.

## ÜBERSICHT

## EINTEILUNG

Ausgeprägte Neigung zu arteriellen und venösen Thrombosen, rezidivierende Fehlgeburten und eine Thrombopenie charakterisieren die klinische Trias des Antiphospholipidsyndroms (APAS) [60]. Findet man beim sekundären Antiphospholipidsyndrom (SAPS) eine Assoziation mit Systemerkrankungen, mit akuten oder chronischen Infektionen oder mit der Einnahme bestimmter Medikamente (Tabelle 1), so läßt sich eine derartige Verknüpfung beim primären Antiphospholipidsyndrom (PAPS) im allgemeinen nicht diagnostizieren [10]; dieses zeigt zudem eine familiäre Häufung [48] sowie eine Assoziation mit HLA DR7, DR4, DQw7 und DRw53 [75].

Je nach Art des Antiphospholipidantikörpers unterscheidet man ein Lupusantikoagulanssyndrom (LAS) vom Anticardiolipinantikörpersyndrom (ACAS) [17], welche jeweils primärer oder sekundärer Genese sein können. Venöse Thrombosen prägen überwiegend das klinische Bild beim primären Lupusantikoagulanssyndrom [29], hingegen stehen beim sekundären, meist mit einem systemischen Lupus erythematoses assoziierten Lupusantikoagulanssyndrom eher Herzklappenveränderungen, erniedrigte Komplement-C4-Spiegel sowie Neutropenien im Vordergrund [116]. Je nach Organmanifestation kann das Anticardiolipinan-

tikörpersyndrom in vier Untergruppen unterteilt werden: Typ I mit tiefen Beinvenenthrombosen und assoziierter Lungenembolie, Typ II mit peripheren oder Koronararterienthrombosen besonders in jüngerem Lebensalter, Typ III mit zerebrovaskulären oder retinalen arteriellen oder venösen Thrombosen oder ein Mischbild (Typ IV) [17].

□ **Treatment:** Patients with thrombosis associated with APA should receive long-term anticoagulation therapy, whereas treatment of asymptomatic patients seems to be not indicated, because only approximately 10% of patients with APA may develop thrombotic complications. In patients with PAPS there is no evidence that the prophylactic administration of immunosuppressive drugs will prevent thromboembolic events

**Key Words:** Antiphospholipid antibodies Anticardiolipin antibodies Lupus anticoagulant Antiphospholipid syndrome

Med Klin 1999;94:93-100

## INZIDENZ

Mit einem Verhältnis von 1 : 5 wird das Lupusantikoagulanssyndrom wesentlich seltener beobachtet als das Anticardiolipinantikörpersyndrom. Anticardiolipinantikörper finden sich vor allem bei älteren Patientenkollektiven; die In-

zidenz schwankt zwischen 52% [71] und – wohl realistischer – 12% [40].

Im Gegensatz dazu beträgt die Prävalenz von Lupusantikoagulans in der Normalbevölkerung zirka 5 bis 8%, wobei überwiegend junge Frauen betroffen sind [74]. Bei 40% der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses können Anticardiolipinantikörper, bei 31% der Fälle Lupusantikoagulans beobachtet werden. Allerdings sind knapp die Hälfte aller Patienten mit Antiphospholipidantikörpern nicht an einem systemischen Lupus erythematoses erkrankt.

Einem breiten Erregerspektrum können periinfektiös auftretende Antiphospholipidantikörper assoziiert sein. Vaarala et al. [113] gelang kürzlich der Nachweis von Anticardiolipinantikörpern bei der Mehrzahl von Patienten mit bakterieller Sepsis. Interessant erscheint dabei die Beobachtung, wonach Anticardiolipinantikörper an Endotoxin zu binden vermögen. Syrjannen et al. [107] fanden bei fast einem Drittel aller jüngeren Schlaganfallpatienten Anticardiolipinantikörper; bei der Mehrzahl dieser Patienten ging ein Infekt unmittelbar dem Insult voraus.

Nach einjähriger Therapie mit zum Beispiel Chlorpromazin lassen sich Antiphospholipidantikörper in 30 bis 50% der Fälle nachweisen. Dieser Prozentsatz erhöht sich sogar auf über 70%, wenn die Therapiedauer zwei Jahre übersteigt [119]. Im Gegensatz zu infektsassoziierten Antiphospholipidantikörpern scheint das prothrombogene Potential medikamentös induzierter Antiphospholipidantikörper allerdings gering zu sein [26].

## 1. Primäres Antiphospholipidsyndrom

## 2. Sekundäres Antiphospholipidsyndrom

## • Infektionen:

Adenoviren, Herpes-Viren (HSV; EBV), Paramyxoviren (Morbilli, Mumps), Toga-Viren (Rubeola), Retro-Viren (HIV), Pico-RNA-Viren (Hepatitis A), Flavi-Viren (HCV); Pneumokokken, Streptokokken, bakterielle Sepsis, Salmonella typhi; Mykobakterien (*M. leprae*; *M. tuberculosis*), Chlamydien (*C. psittacii*), Leptospiren, Borrelien, Mykoplasmen

## • Medikamente:

Amoxicillin, Streptomycin, Ciprofloxacin; Chlorpromazin, Trifluoperacin, Valproatsäure; Dihydralacin, Propranolol; Procainamid, Chinidin

## • Kollagenosen:

SLE, Sjögren-Syndrom, Morbus Behçet, Sklerodermie, rheumatoide Arthritis; autoimmunhämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenie Purpura; Arthritis psoriatica; Encephalomyelitis disseminata

## • Malignome:

Mycosis fungoides; Non-Hodgkin-Lymphom; Haarzell-Leukämie; Lungenkarzinom

Tabelle 1. Einteilung des Antiphospholipidantikörpersyndroms (modifiziert nach [10, 74]).

## NACHWEISMETHODEN

Anticardiolipinantikörper der Klassen IgG, IgM und IgA werden über einen ELISA-Test mit festplattengebundenem Cardiolipin und enzymmarkiertem Anti-IgG oder -IgM als Sekundäntikörper bestimmt; bei diesen In-vitro-Tests ist  $\beta$ 2-Glykoprotein 1 als Kofaktor notwendig. Anticardiolipinantikörper sind in erster Linie gegen die polaren, negativ geladenen Phosphodiestergruppen des Cardiolipins gerichtet. Einige Anticardiolipinantikörper können zwischen Phospholipiden in lamellärer Membran Konfiguration und Hexagonalform differenzieren [52]. Ursache der verlängerten partiellen Thromboplastinzeit ist die In-vitro-Reaktion des Lupusantikoagulans mit dem Phospholipidanteil des Prothrombinaktivator Komplexes [110].

Diese Reaktion verhindert die Bildung des Prothrombinasekomplexes, der für die Konversion von Prothrombin zu Thrombin notwendig ist. Der Nachweis von Lupusantikoagulans gelingt durch sogenannte Suchtests (wie zum Beispiel aPTT, aPTT-Tauschtest, dRVVT, KCT) und durch Bestätigungstests (wie PNP-Stacot-Lupusantikoagulans, DVV confirm, Textarin/Ecarin-Ratio). Der am häufigsten angewandte Suchtest ist die aPTT unter Verwendung von lupusantikoagulanssensitiven Reagenzien. Die aPTT ist in etwa 90% bei Vorhandensein von Lupusantikoagulanzien verlängert. Bei der KCT (Kaolin Clotting Time) wird zu plättchenarmem Plasma (PPP) nur Kaolin gegeben. Der Testansatz enthält damit keine Phospholipide. Nachteile dieses Tests sind die Empfindlichkeit auf eine Kontamination des Plasmas mit Restplättchen sowie der hohe Plasmaverbrauch. Die KCT ist jedoch unabhängig von der Gravidität und der Marcumar®-Einnahme, was als Vorteil zu bewerten ist. In der Schwangerschaft ist die aPTT durch die physiologischerweise erhöhten Faktor-VIII-Spiegel verkürzt. Daher ist in der Gravidität die alleinige Durchführung der aPTT nicht als Suchtest zum Nachweis von Lupusantikoagulanzien geeignet [20]. Die Bestätigungstests sollten nach den Suchtests ausgewählt werden, auf denen sie aufbauen. Zu der aPTT sollte das Stacot-Lupusantikoagulans gewählt werden, zur dRVVT die DVV-Con-

firm, zur KCT der Inosithinneutralisationstest oder die Textarin/Ecarin-Ratio [104]. Mit Hilfe des ICA (Index for Circulating Anticoagulant Activity) nach Rosner et al. [101] versucht man, eine Titerhöhe und einen Titerverlauf der Lupusantikoagulanzien zu messen. Der ICA wird am häufigsten bei der KCT angewandt. Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Lupusantikoagulanzien ist zu betonen, daß für die exakte Diagnose unbedingt zwei Suchtests und zwei Bestätigungstests durchgeführt werden sollten. Die Wertigkeit, Aussagekraft und Grenzen der genannten Nachweismethoden waren Gegenstand kürzlich publizierter Übersichtsarbeiten [17, 37, 58]. Da sich mehrere Lupusantikoagulanzien-subklassen voneinander unterscheiden lassen [44], mag dies die gelegentlich beobachtete und zum Teil vom verwendeten Testkit abhängige Variabilität in der Analyse von Antiphospholipidantikörpern erklären. Nur die Kombination unterschiedlicher Testverfahren erlaubt daher den Nachweis von Antiphospholipidantikörpern mit hinreichender Sicherheit.

## DIAGNOSTIK

Während im allgemeinen die klinischen Kennzeichen durch das Auftreten von arteriellen und/oder venösen Thrombosen, durch eine anderweitig nicht zu erklärende Thrombozytopenie und/oder rezidivierende Spontanaborte umrissen werden, sollten sich laborchemisch zumindest IgG-Anticardiolipinantikörper, ein Lupusantikoagulans oder IgM-Anticardiolipinantikörper in Kombination mit einem positiven Lupusantikoagulanzientest nachweisen lassen [109]. Um ein Antiphospholipidantikörpersyndrom diagnostizieren zu können, sollte der Patient zumindest eines der genannten klinischen sowie ein laborchemisches Kriterium erfüllen.

## KLINISCHE MANIFESTATION

Antiphospholipidantikörper sind Ursache einer ausgeprägten Thrombophilie. Dementsprechend zeichnet sich das klinische Spektrum durch eine erhebliche Bandbreite aus. Zwischen zum Beispiel rezidivierenden Migräneattacken einerseits und einem fulminant verlaufenden Multiorganversagen andererseits streift das Antiphospholipidantikörper-

syndrom nahezu alle Disziplinen der inneren Medizin. Im folgenden sollen die wesentlichen klinischen Manifestationen des Antiphospholipidantikörpersyndroms zusammengefaßt werden.

## ANGIOLOGIE

Am häufigsten werden akute venöse und arterielle Thrombosen beobachtet. Nach McNeil et al. [74] wiesen 24% der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes rezidivierende Thrombosen in ihrer Vorgeschichte auf, wobei Thrombosen häufiger in der antiphospholipidantikörperpositiven Gruppe zu erwarten sind als in der antiphospholipidantikörpernegativen (42% versus 13%).

In der ersten Gruppe scheint der Nachweis eines Lupusantikoagulans mit einem höheren Thromboserisiko assoziiert zu sein (51% versus 14%) als beim Nachweis eines Anticardiolipinantikörpers (31% versus 13%). Das Thromboserisiko steigt in diesem Kollektiv linear mit der Höhe der Antiphospholipidantikörpertiter an [115]. Bei Patienten ohne Zeichen eines Lupus erythematodes korreliert der Nachweis von Lupusantikoagulanzien, nicht jedoch der von Anticardiolipinantikörpern mit dem Auftreten venöser Thromboembolien [47].

## NEUROLOGIE

Ganz im Vordergrund stehen zentrale Ischämien. Das klinische Spektrum reicht dabei von einzelnen umschriebenen Herden bis hin zu einem Multiinfarktsyndrom [79] mit konsekutiver Demenz [4]. Erneut erlaubt hier der Nachweis von Antiphospholipidantikörpern Aussagen zur Prognose: Lassen sich im Rahmen des ersten zentralischämischen Insultes Antiphospholipidantikörper nachweisen, so liegt das Rezidivrisiko für einen Schlaganfall bei 18,7% pro Jahr und für eine transitorische ischämische Attacke bei 15,2% [64]. Obwohl sich kein festes Verhältnis zwischen der Antiphospholipidantikörpertiterhöhe und dem Ischämierisiko aufzeigen läßt, so korreliert dennoch die Antiphospholipidantikörpertiterhöhe direkt mit der Schwere des neurologischen Defizits [21]. Besonders bei jungen Frauen sollten migräneartige Zephalgien an das Vorliegen eines Anti-

**ÜBERSICHT**

phospholipidsyndroms denken lassen [68]. Epilepsie [7], rezidivierende transitorische ischämische Attacken bzw. Amaurosis-fugax-Episoden [35] oder auch das Auftreten einer transversalen Myelopathie [58] können weitere Manifestationen sein. Inwieweit ein Zusammenhang zwischen Antiphospholipidantikörpern, neuropsychiatrischen Erkrankungen [49] und bestimmten Verhaltensstörungen [111] besteht, wird unterschiedlich diskutiert.

**PNEUMOLOGIE**

Nicht bekannt ist die Inzidenz antiphospholipidsyndromassoziierter Lungenembolien bzw. primärer Lungenarterienthrombosen. Als Emboliequelle kommen meist tiefe Beinvenenthrombosen in Betracht [1], seltener auch rechtsventrikuläre Thromben [87].

So ließ sich zum Beispiel bei knapp 50% der Patienten mit primärem Antiphospholipidantikörpersyndrom zumindest eine Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte evaluieren, wovon wiederum die Hälfte der Patienten zusätzlich eine Lungenembolie erlitten hatte [10]. Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie als Folge rezidivierender Lungenembolien ist bislang nur in wenigen Einzelfällen beschrieben worden [3]. Möglicherweise wird die Inzidenz dieser Komplikation unterschätzt, da Sturfelt et al. [106] bei immerhin einem Fünftel ihrer Patienten einen erhöhten Pulmonalarteriendruck hatten nachweisen können. Zum Vergleich: Bei 10% der Patienten mit sogenannter „idiopathischer pulmonaler Hypertonie“ sollen sich Antiphospholipidantikörper finden lassen [4].

In Einzelfällen wurde die Assoziation eines primären Antiphospholipidantikörpersyndroms mit einem „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) beschrieben [46]. Bei schwerer pulmonaler Hypertonie auf dem Boden eines primären Antiphospholipidantikörpersyndroms eröffnet sich möglicherweise mit der Langzeitgabe von Iloprost ein erfolgversprechendes Therapiekonzept [36].

**KARDIOLOGIE**

Unabhängig von einer präexistenten koronaren Herzerkrankung werden sowohl Thrombosen der großen epikar-

dialen Gefäße [9] als auch eine diffuse thrombotische Mikroangiopathie [22, 59] beobachtet. Aus der Synopsis mehrerer Studien [9, 10, 114–116] läßt sich eine Infarktinzidenz von 6,5% ableiten. Demgegenüber berichteten Hamsten et al. [53] von einem positiven Anticardiolipinantikörpernachweis bei einem Fünftel jüngerer Infarktpatienten; während einer Nachbeobachtungsperiode von drei Jahren kam es bei der Hälfte der anticardiolipinantikörperpositiven Patienten erneut zu arteriellen Thrombosen.

Morton et al. [81] beschrieben eine positive Korrelation zwischen der Antiphospholipidantikörpertiterhöhe zum Zeitpunkt einer aortokoronaren Bypassoperation und der Inzidenz von Bypassverschlüssen zwölf Monate später. Intrakavitäre Thromben – überwiegend rechtskardial angesiedelt – können zu lebensbedrohlichen Komplikationen Anlaß geben [87].

Obgleich nicht unwidersprochen [43], so finden sich sowohl beim primären [10, 45, 85] als auch beim sekundären [13, 30, 86] Antiphospholipidsyndrom in etwa 40% der Fälle Herzklappenveränderungen. Überwiegend betroffen ist dabei der linkskardiale Klappenapparat unter deutlicher Bevorzugung der Mitralklappe. Das morphologische Spektrum reicht dabei von einfachen Verdickungen der Klappensegel bis hin zu teils ausgeprägten Klappenvegetationen [85], wobei deren enge Assoziation mit rezidivierenden zentral-ischämischen Insulten sicher nicht überrascht [47, 97]. Beteiligungen des rechtskardialen Klappenapparats sollen häufiger im Rahmen eines sekundären Antiphospholipidsyndroms auftreten: So berichteten Sturfelt et al. [106] von einer Aorteninsuffizienz bei 13% der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses, eine Mitralsuffizienz war bei 39% und eine Trikuspidalsuffizienz bei immerhin 87% der Patienten festzustellen.

**GASTROENTEROLOGIE**

Thrombosen der Mesenterialgefäße [103] werden ebenso beschrieben wie ischämische Pankreatitiden oder rezidivierende Leberinfarkte [68]. Neben der oralen Antikozeption repräsentieren Antiphospholipidantikörper die zweit-

häufigste benigne Ursache [92] des Budd-Chiari-Syndroms [12, 69]. Bei Patienten mit fulminantem Leberversagen lassen sich in der Mehrzahl der Fälle Anticardiolipinantikörper der Klasse IgA nachweisen, wobei zwischen der Anticardiolipinantikörpertiterhöhe und dem residualen Leberparenchym eine inverse Korrelation beobachtet wurde [109]. Ebenso signifikant soll die Korrelation zwischen Antiphospholipidantikörpern und dem Vorliegen einer Alkoholhepatitis bzw. einer äthyltoxischen Leberzirrhose sein [31].

Kontrollbedürftig erscheint der mithin überraschende Befund zu sein, wonach sich bei Patienten mit Hepatitis C im Verlauf einer  $\alpha$ -Interferon-Therapie unter anderem vermehrt Antiphospholipidantikörper haben nachweisen lassen.

**INTENSIVMEDIZIN**

Die Ursache des sogenannten „katastrophalen Antiphospholipidsyndroms“, dessen Letalität 90% übersteigen soll [51, 73], ist nicht bekannt. Pathophysiologisch handelt es sich beim katastrophalen Antiphospholipidsyndrom um akut auftretende, diffuse Organthrombosen [73, 93]. Klinisch finden sich die Zeichen des Multiorganversagens mit akutem Nieren- und Leberversagen, einem „adult respiratory distress syndrome“, Darmnekrosen, Lactacidose, Thrombopenie und diversen neurologischen Auffälligkeiten, insgesamt also ein Bild, das von einem fulminant septischen Schockgeschehen oder einer thrombotischen Mikroangiopathie (Morbus Gasser, Morbus Moschowitz) nur schwer zu unterscheiden ist. Besonderes Augenmerk sollte auf die Möglichkeit eines postpartalen Auftretens eines katastrophalen Antiphospholipidsyndroms gerichtet werden [56].

**GYNÄKOLOGIE/ GEBURTSHILFE**

Antiphospholipidantikörper lassen sich bei einem Drittel aller Frauen mit rezidivierenden Spontanaborten in der Vorgeschichte nachweisen [67]. Knapp ein Viertel aller Patientinnen mit systemischem Lupus erythematoses erleidet eine oder mehrere Spontanaborte [74]; dieses Risiko steigt auf 40 bis 80% [24], wenn sich Antiphospholipidantikörper nachweisen lassen,

## ÜBERSICHT

und fällt auf 15%, wenn sich Antiphospholipidantikörper nicht finden lassen. Zwischen der Antiphospholipidantikörpertiterstufe – hier insbesondere dem Anticardiolipinantikörpertiter [67] – und der Rate an Fehl- und Frühgeburten sowie der Häufigkeit und dem Ausmaß fetaler Wachstumsverzögerungen besteht eine lineare Korrelation [89, 96]. Pathophysiologisch stehen rezidivierende Plazentathrombosen mit nachfolgender relativer oder absoluter Plazentainsuffizienz ganz im Vordergrund dieses Geschehens [28, 65]. Bemerkenswert erscheint die Beobachtung, wonach diaplazentar übertragene Antiphospholipidantikörper in der Lage zu sein scheinen, bereits beim Fötus schwerste thrombotische Komplikationen zu verursachen [108].

Als häufigste materne Komplikation wird die Eklampsie beschrieben [19]. Daneben finden sich Einzelberichte über die peripartale Assoziation mit einem HELLP-Syndrom [88].

Auch die Koinzidenz mit einem hämolytisch-urämischem Syndrom [62] oder mit einem katastrophalen Antiphospholipidsyndrom [56] wird bisweilen beschrieben. Möglicherweise handelt es sich bei der peripartalen Kardiomypathie [57] um eine weitere Manifestation des Antiphospholipidsyndroms.

Therapeutisch sinkt sowohl unter sequenzieller Heparin/ASS-Therapie (zweite bis zwölfte Schwangerschaftswoche nur ASS, 13. bis 32. Schwangerschaftswoche nur Heparin, 33. bis 40. Schwangerschaftswoche nur ASS) als auch unter ASS-Monotherapie (100 mg/die) die Präeklampsieinzidenz ebenso wie die Häufigkeit von Tod-, Fehl- oder Frühgeburten bzw. das Ausmaß fetaler Wachstumsverzögerungen [14, 33]. Im Gegensatz zur ASS-Monotherapie scheint die Kombination ASS und Prednisolon mit einer erhöhten Rate an Frühgeburten verknüpft zu sein [105].

### DERMATOLOGIE

Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen rezidivierende Thrombophlebitiden, eine Livedo racemosa, die Atrophie blanche, Hautnekrosen, tiefe, nekrotisierende Ulzera vorwiegend an den unteren Extremitäten sowie auch ausge-

dehnte gangränöse Veränderungen [84]. Aus pathophysiologischer Sicht liegen diesen Hauterscheinungen kutane Mikrothrombosierungen zugrunde [11]. Nur in Einzelfällen gelang bislang der Nachweis von Antiphospholipidantikörpern im Rahmen eines Sneddon-Syndroms [50, 120], beim Morbus Kohlmeier-Dowling-DeGos [25] sowie beim Kitamura-Syndrom [34].

### ENDOKRINOLOGIE

In nur wenigen Einzelfällen ist eine Assoziation mit einem Morbus Addison beschrieben worden [27]. Ursächlich handelt es sich dabei um Nebennierenrindenthrombosen, zum Teil auch mit sekundären Einblutungen [41]. Ob dem Antiphospholipidantikörpersyndrom im Rahmen eines primären Morbus Addison oder einer primären Hypophyseninsuffizienz Relevanz zukommt, ist nicht bekannt.

### HÄMATOLOGIE

In etwa 20 bis 30% ist mit dem primären bzw. dem sekundären Antiphospholipidantikörpersyndrom eine Thrombozytopenie assoziiert [1, 10, 29, 55]. In der Gruppe der antiphospholipidantikörperpositiven Patienten mit systemischem Lupus erythematoses ist eine Thrombozytopenie in 29% der Fälle mit einem Anticardiolipinantikörper, in 45% der Fälle hingegen mit dem Lupusantikoagulans assoziiert; ohne den Nachweis eines Antiphospholipidantikörpers bleibt eine Thrombozytopenie die Ausnahme und läßt sich nur in 10% der Fälle nachweisen. Ob den Antiphospholipidantikörpern eine alleinige Rolle in der Ätiologie der Thrombozytopenie zukommt, erscheint fraglich und bedarf weiterer Studien [38]. Selten kann eine Assoziation mit einer Hypoprothrombinämie bestehen [91]. Auch soll das Evans-Syndrom eine weitere Manifestation des Antiphospholipidsyndrom darstellen [1].

### ORTHOPÄDIE

Auch ohne hochdosierte Cortisonmedikation kann es beim Antiphospholipidsyndrom zur polytopen Entwicklung avaskulärer, thrombotischer Knochennekrosen kommen; Hüftkopfne-

krosen stellen den präferierten Prädispositionsart dar [6, 76].

### NEPHROLOGIE

Häufig ist mit dem Verlust der betroffenen Niere eine ein- oder beidseitige Nierenvenenthrombose, eine typische Komplikation des Antiphospholipidsyndroms, verbunden. Das Ausmaß, ob diffus oder fokal, sowie die Geschwindigkeit des Auftretens einer thrombotischen Mikroangiopathie des renalen Gefäßbettes entscheiden über den Grad der Niereninsuffizienz und erlauben prognostische Aussagen. So findet man im Zusammenhang mit einem Antiphospholipidsyndrom sowohl die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz als auch rapid progressive Verläufe, die rasch in der terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz enden [70]. In der Differentialdiagnostik des nephrotischen Syndroms wie in der der malignen Hypertonie sollte nicht zuletzt an ein Antiphospholipidsyndrom gedacht werden [8, 95].

Zwischen dem Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie – eine bei etwa 30% der Fälle vorkommende und vom Aktivitätsindex abhängige [77] Komplikation des systemischen Lupus erythematoses – und dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern besteht ebenso eine signifikante Assoziation [70] wie zwischen der akuten reothrombotischen Mikroangiopathie und einer schlechten Prognose quoad vitam [15]. Interessanterweise sinken die Antiphospholipidantikörperserumspiegel mit dem Auftreten eines nephrotischen Syndroms [94]; ob gesteigerte renale Antiphospholipidantikörperverluste als alleinige Erklärung für die auffällige negative Assoziation eines nephrotischen Syndroms und dem Auftreten eines sekundären Antiphospholipidantikörpersyndroms bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses ausreichen, bedarf weiterer Untersuchungen.

Im Rahmen chronischer Glomerulonephritiden findet sich eine Antiphospholipidantikörperhäufigkeit von etwa 9% [98]; bei Patienten mit terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz unklarer Genese liegt diese sogar bei ca. 30%. Im Gegensatz zu Anticardiolipinantikörpern scheint das Lupusanti-

## ÜBERSICHT

koagulans in diesem Patientenkollektiv signifikant mit dem Auftreten von Fistelthrombosen korreliert zu sein [23].

Trotz ausreichender Antikoagulation muß auch nach Nierentransplantation mit Rezidivthrombosen im Transplantat und konsekutivem Transplantatverlust gerechnet werden [78]. Zwischen dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern und der Zahl an Abstoßungsepisoden, der Transplantatverluste bzw. der Nierenfunktion ein Jahr nach Transplantation scheint hingegen kein Zusammenhang zu bestehen [99].

## THERAPIE

Der isolierte Nachweis von Antiphospholipidantikörpern stellt nach heutiger Einschätzung keine Indikation zur Therapie dar, da nicht alle antiphospholipidantikörperpositiven Patienten thromboembolische Komplikationen entwickeln und zudem die genauen pathogenetischen Mechanismen der Antiphospholipidsynthese noch nicht bekannt sind [66]. Haben sich allerdings thromboembolische Komplikationen ergeben, ändert sich diese Einschätzung. Die konservative Therapie umfaßt in diesen Fällen eine Antikoagulation mit Heparin bzw. Cumarinderivaten und/oder eine Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS [100], wobei die spontan verlängerte PTT ein „Heparinmonitoring“ nicht unerheblich erschweren kann [118].

Handelt es sich um ein sekundäres Antiphospholipidsyndrom – läßt sich zum Beispiel eine auslösende Kollagenose diagnostizieren –, so stellt die Immunsuppression sicherlich mit der Therapie der ersten Wahl dar, eine Option, die auch dann gerechtfertigt zu sein scheint, wenn eine alleinige Antikoagulation zur Vermeidung weiterer thromboembolischer Komplikationen nicht ausreicht. An dieser Stelle bedarf es allerdings des Hinweises auf den zur Zeit fehlenden Konsens hinsichtlich einer Behandlung mit Steroiden und/oder zytotoxischen Medikamenten, mit der hochdosierten Gabe von Immunglobulinen oder der Indikation zur Plasmapherese oder Immunadsorption [61]. Reicht eine isolierte Hemmung der Thrombozytenfunktion oder die intermittierende Gabe von (fraktioniertem oder unfraktioniertem) Heparin zur Vermeidung weiterer thrombotischer Komplikationen nicht aus, verbleibt die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten (Ziel-INR 3,0 bis 3,5) als Mittel der Wahl [61, 66]. Da die individuelle Thrombosegefährdung nicht mit der aktuellen Antiphospholipidantikörpertiterstufe korreliert und weiterhin gezeigt werden konnte, daß das Thromboserisiko unmittelbar nach Absetzen sowohl der oralen Antikoagulation [5] als auch von ASS [63] steil nach oben steigt, sollte weder die orale Antikoagulation noch die Einnahme von ASS einer zeitlichen Begrenzung unterliegen.

rin zur Vermeidung weiterer thrombotischer Komplikationen nicht aus, verbleibt die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten (Ziel-INR 3,0 bis 3,5) als Mittel der Wahl [61, 66]. Da die individuelle Thrombosegefährdung nicht mit der aktuellen Antiphospholipidantikörpertiterstufe korreliert und weiterhin gezeigt werden konnte, daß das Thromboserisiko unmittelbar nach Absetzen sowohl der oralen Antikoagulation [5] als auch von ASS [63] steil nach oben steigt, sollte weder die orale Antikoagulation noch die Einnahme von ASS einer zeitlichen Begrenzung unterliegen.

## LITERATUR

- Alarcon-Segovia D, Deleze M, Orta CV, et al. Antiphospholipid antibodies and the anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:353-65.
- Ames PR, Pyke S, Iannaccone L, et al. Antiphospholipid antibodies, haemostatic variables and thrombosis – a survey of 144 patients. *Thromb Haemost* 1995;73:768-73.
- Asherson RA, Oakley C. Pulmonary hypertension in SLE. *J Rheumatol* 1986;1:1-5.
- Asherson RA, Merz D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in SLE associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 46 (1987), 605-611.
- Asherson R.A., E.N. Harris, A.E. Gharavi, G.R.V. Hughes: Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis and warfarin withdrawal. *Ann Rheum Dis* 1985;44:823-5.
- Asherson RA, Liote F, Page B. Aseptic necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;29:284-8.
- Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and chorea. *J Rheumatol* 1988;15:377-9.
- Asherson RA, Kant KS. Antiphospholipid antibodies and the kidney. *J Rheumatol* 1993;28:1268-72.
- Asherson RA, Khamashta MA, Baguley E, et al. Myocardial infarction and antiphospholipid antibodies in SLE and related disorders. *Q J Med* 1989;73:1193-5.
- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.
- Asherson RA, Mayou SC, Merry P, et al. The spectrum of livedo reticularis and anticardiolipin antibodies. *Br J Dermatol* 1989;120:212-5.
- Averbach M, Levo Y. Budd-Chiari syndrome as the major thrombotic complication of systemic lupus erythematosus with lupus anticoagulant. *Ann Rheum Dis* 1986;45:435-7.
- Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E, et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985;36:431-41.
- Balasz J, Carmona F, Lopez-Soro A, et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome. *Hum Reprod* 1998;8:2234-9.
- Banfi G, Bertani T, Boeri V, et al. for the Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica (GISNEL). Renal vascular lesions as a marker of poor prognosis in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1991;58:240-8.
- Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin Thromb Hemostas* 1994;20:3-15.
- Bick RL. The antiphospholipid-thrombosis syndromes. Fact, fiction, confusion, and controversy. *Am J Clin Pathol* 1993;100:477-80.
- Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-30.
- Branch DW, Andres R, Digre KB, et al. The association of anti-phospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:541-5.
- Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
- Briley DP, Coull BM, Goodnight SH. Neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Ann Neurol* 1989;25:221-7.
- Brown JH, Doherty CC, Allen DC, et al. Fatal cardiac failure due to myocardial microthrombi in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1988;296:1505.
- Brunet P, Aillaud MF, San-Marco M, et al. Antiphospholipids in hemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. *Kidney Int* 1995;48:794-800.
- Buchanan NMM, Khamashta MA, Morton KE, et al. A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:192-4.
- Burrow JN, Blumberg PC, Iyer PV, et al. Kohlmeier-Degos disease: a multisystem vasculopathy with progressive cerebral infarction. *Aust NZ J Med* 1991;21:49-51.
- Canoso RT, deOliveira RM. Chlorpromazine-induced anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. Absence of thrombosis. *Am J Hematol* 1988;27:272-5.
- Carette S, Jobin F. Acute adrenal insufficiency as a manifestation of the anticardiolipin syndrome? *Ann Rheum Dis* 1989;48:430-1.
- Carreras LO, Vermylen J, Spitz B. Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:890-4.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:113-24.
- Chartash EK, Lans DM, Paget SA, et al. Aortic insufficiency and mitral regurgitation in patients with systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989;86:407-12.
- Chedid A, Chadalaawa KR, Morgan TR, et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994;20:1465-71.
- Conley CL, Hartman RC. Haemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952;31:621-2.
- Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal loss associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisolone to low dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.
- Cox NH, Long E. Dowling-Degos disease and Kitamura's reticulate acropigmentation: support for the concept of a single disease. *Br J Dermatol* 1991;125:169-71.
- D'Alton JG, Preston DN, Bormanis J. Multiple transient ischaemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke* 1985;16:512-4.
- de-la-Mata J, Gomez-Sanchez MA, Aranzana M, et al. Long-term iloprost infusion therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994;37:1528-33.
- Exner T. Diagnostic methodologies for circulating anticoagulants. *Thromb Haemost* 1995;74:338-44.
- Fabris F, Steffan A, Cordiano I, et al. Specific antiplatelet autoantibodies in patients with antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1994;53:232-6.
- Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972;1:75-95.
- Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, et al. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:623-5.
- Fox B. Venous infarction of the adrenal glands. *J Pathol* 1976;15:65-87.

ÜBERSICHT

42. Frick PG. Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease". *Blood* 1955;10:691-706.
43. Gabrielli F, Alcini E, Di-Prima MA, et al. Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Int J Cardiol* 1995;51:117-26.
44. Galli M, Bevers EM. Inhibition of phospholipid-dependent coagulation reactions by antiphospholipid antibodies: possible mechanisms of action. *Lupus* 1994;3:223-8.
45. Galve E, Ordi J, Barquinero J, et al. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:293-8.
46. Ghosh S, Walters HD, Joist JH, et al. Adult respiratory distress syndrome associated with antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1406-8.
47. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995;86:3685-91.
48. Goldberg SN, Conti-Kelly AM, Greco TP. A family study of anticardiolipin antibodies and associated clinical conditions. *Am J Med* 1995;99:473-9.
49. Gorman DG, Cummings JL. Neurobehavioral presentations of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1993;5:37-42.
50. Grattan CE, Burton JL. Antiphospholipid syndrome and cutaneous vasoocclusive disorders. *Semin Dermatol* 1991;10:152-9.
51. Greisman SG, Thayaparan RS, Godwin TA, et al. Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. *Arch Intern Med* 1991;151:389-92.
52. Guanieri M, Eisner D. A DNA antigen that reacts with antisera to cardiolipin. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;58:347-53.
53. Hansten A, Norberg R, Björkholm M, et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:113-6.
54. Harris EN, Chan JKH, Asherson RA. Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia: Predictive value of the anticardiolipin antibody test. *Arch Intern Med* 1986;146:2153-6.
55. Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders: Association with anticardiolipin antibody. *Br J Haematol* 1985;59:227-30.
56. Hochfeld M, Druzin M, Maia D, et al. Pregnancy complicated by primary antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol* 1994;83:804-5.
57. Houmas DC. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985;312:1432-7.
58. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1996;5:345-6.
59. Kattwinkel N, Villanueva AG, Labib SB, et al. Myocardial infarction caused by cardiac microvasculopathy in a patient with the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:974-6.
60. Khamashta MA, Hughes GRH. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:389-94.
61. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
62. Kniaz D, Eisenberg GM, Elrad H, et al. Postpartum hemolytic uremic syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Nephrol* 1992;12:126-33.
63. Le-Thi-Huong D, Wechsler B, Edelman P, et al. Postpartum cerebral infarction associated with aspirin withdrawal in the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:1229-32.
64. Levine SR, Brey RL, Joseph CLM, et al. on behalf of the Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group: Risk of thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. *Stroke* 1992;23:Suppl 1:29-32.
65. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985;313:152-6.
66. Lockshin MD. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:235-47.
67. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al. The prevalence and significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-73.
68. Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. Primary antiphospholipid-syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. *Ann Rheum Dis* 1989;48:362-7.
69. Mackworth-Young CG, Melia WM, Harris E, et al. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenetic role of antiphospholipid antibodies. *J Hepatol* 1986;3:83-6.
70. Mandreoli M, Zucchelli P. Renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1277-80.
71. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Silis MP. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. *Clin Exp Immunol* 1987;69:557-65.
72. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1138-41.
73. Mazzucchelli R, Barbadiello C, Youssel H, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a rare manifestation of the antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:637-57.
74. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193-280.
75. McNeil HP, Gravaghan TP, Kirilis SA, et al. HLA-DR antigens and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:425-6.
76. Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1994;3:37-41.
77. Miranda JM, Garcia-Torres R, Jara LJ, et al. Renal biopsy in systemic lupus erythematosus. Analysis of 108 cases. *Lupus* 1994;3:25-9.
78. Mondragon-Ramirez G, Bochicchio T, Garcia-Torres R, et al. Recurrent renal thrombotic angiopathy after kidney transplantation in two patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Clin Transplant* 1994;8:93-6.
79. Montalban J, Codina A, Ordi J, et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischaemia. *Stroke* 1991;22:751-3.
80. Moore JE, Mohr CF. Biologically false positive serologic tests for syphilis. *JAMA* 1952;150:467-73.
81. Morton KE, Gavahan TP, Kirilis SA. Coronary artery bypass graft failure: An autoimmune phenomenon? *Lancet* 1986;2:1353-6.
82. Mujic F, Cuadrado MJ, Lloyd M, et al. Primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1589-92.
83. Müller JF, Ratnoff O, Heinle R W. Observations on the characteristics of an unusual circulating anticoagulant. *J Lab Clin Med* 1951;38:254-61.
84. Naldi L, Locati F, Marchesi L, et al. Cutaneous manifestations associated with antiphospholipid antibodies in patients with suspected primary antiphospholipid syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1993;52:219-22.
85. Nickle GA, Foster PA, Kenny D. Primary antiphospholipid syndrome and mitral valve thrombosis. *Am Heart J* 1994;128:1245-7.
86. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, et al. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990;82:369-75.
87. O'Hickey S, Skinner C, Beattie J. Life-threatening right ventricular thrombosis in association with phospholipid antibodies. *Br Heart J* 1993;70:279-81.
88. Ornstein MH, Rand JH. An association between refractory HELLP-syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy: a report of 2 cases. *J Rheumatol* 1994;21:1360-4.
89. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:26-32.
90. Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941;48:484-6.
91. Peacock NW, Levine SP. Case report: The lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome. *Am J Med Sci* 1994;307:346-9.
92. Pelletier S, Landi B, Piette JC. The antiphospholipid syndrome as the second cause of non-malignant Budd-Chiari syndrome. *Arthritis Rheum* 1992;35:238.
93. Perez RE, McClendon JR. Primary antiphospholipid syndrome with multiorgan arterial and venous thrombosis. *J Rheumatol* 1992;19:1289-92.
94. Perez-Vasquez ME, Cabiedes J, Cabral AR, et al. Decrease in serum antiphospholipid antibody levels upon development of nephrotic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: relationship to urinary loss of IgG and other factors. *Am J Med* 1992;92:357-62.
95. Piette JC, Cacoub P, Wechsler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:357-66.
96. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1991;78:1108-11.
97. Pope JM, Canny CL, Bell DA. Cerebral ischemic events associated with endocarditis, retinal vascular disease, and lupus anticoagulant. *Am J Med* 1991;90:299-309.
98. Quereda C, Otero GG, Pardo A, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in nephropathies not due to systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1994;23:555-61.
99. Radhakrishnan J, Williams GS, Appel GB, et al. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994;23:286-9.
100. Rivier G, Herranz MT, Kamashta MA, et al. Thrombosis and antiphospholipid syndrome: a preliminary assessment of three antithrombotic treatments. *Lupus* 1995;3:85-90.
101. Rosner E, Pauzner R, Lusky A, et al. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemostasis* 1987;57:144-7.
102. Rosove MH, Harris EN, Gharavi AE, et al. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992;117:303-8.
103. Sanchez-Guerrero J, Reyes E, Alarcon-Segovia D. Primary antiphospholipid syndrome as cause of intestinal infarction. *J Rheumatol* 1992;19:623-5.
104. Scharer I. Diagnostik und Bedeutung der Lupus-Antikoagulanten. In: Keller F, Hrsg. *Neue Aspekte der Hämostaseologie*. Xxxx: Medizinische Verlagsgesellschaft, 1996:72-8.
105. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1411-7.
106. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:216-23.
107. Syrjänen J, Vaarala O, Iivanainen M. Anticardiolipin response and its association with infections in young and middle aged patients with cerebral infarction. *Acta Neurol Scand* 1988;78:381-6.
108. Tabbatt S, Griswold WR, Ogino MT, et al. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *Perinatology* 1994;14:66-70.
109. Tada K, Akamatsu K, Konno T, et al. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 1995;42:27-30.
110. Thigarajan P, Shapiro SS, DeMarco L. A monoclonal IgM coagulation inhibitor with phospholipid specificity: Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest* 1980;66:397-405.
111. Toren P, Toren A, Weizman A, et al. Tourette's disorder: is there an association with the antiphospholipid syndrome? *Biol Psychiat* 1994;35:495-8.
112. Triplett DA. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein-antibodies (APA). *Thromb Haemostasis* 1995;74:329-37.
113. Vaarala O, Vaara M, Palosua T. Effective inhibition of cardiolipin-binding antibodies in gram-negative infection by bacterial lipopolysaccharide. *Scand J Immunol* 1988;28:607-12.
114. Vermeylen J, Blockmans D, Spitz B, et al. Thrombosis and immune disorder. *Clin Haematol* 1986;15:393-412.
115. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syn-

---

**ÜBERSICHT**

- drome: a European Multicenter Study of 114 patients. Am J Med 1994;96:3-9.
116. Waddell CC, Brown JA. The lupus anticoagulant in 14 male patients. JAMA 1982;248:2493-5.
117. Wassermann A. Über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis. Berl Klin Wochenschr 1907;44:1599.
118. Wittkowsky AK, Kino KJ. Heparin monitoring in acute thrombosis associated with antiphospholipid antibody syndrome. Pharmacotherapy 1995;15:517-21.
119. Zarrabi M, Zucker S, Miller F. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. Ann Intern Med 1979;91:194-9.
120. Zelger B, Sepp N, Stockhammer G, et al. Sneddon's syndrome. A long-term follow-up of 21 patients. Arch Dermatol 1993;129:437-47.

*Korrespondenzanschrift:*  
*Dr. Rüdiger Schmidt,*  
*Medizinische Klinik IV,*  
*Funktionsbereich Nephrologie,*  
*Universitätskliniken,*  
*Theodor-Stern-Kai 7,*  
*D-60590 Frankfurt/Main,*

*Telefon (+49/69) 63 01-55 55,*  
*Fax -54 51.*