

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Patientin in unserem aktuellen Fall hat nahezu keine Komplikation einer primär nicht erkannten Grunderkrankung „ausgelassen“ – und das über einen Zeitraum von 15 Jahren! Die erste Verdachtsdiagnose lautete M. Werlhof mit den klassischen therapeutischen Konsequenzen. Im Verlauf fokussierte sich die Diagnose auf einen Systemischen Lupus erythematodes (SLE). Retrospektiv ist es immer leichter zu beurteilen: Heute kann von einem sekundären Antiphospholipidsyndrom bei SLE ausgegangen werden. Lesen Sie das Hin und Her zwischen lebensbedrohlichen Blutungen und thromboembolischen Komplikationen – sowie die Hintergründe zum SLE und die Interpretation der Krankengeschichte aus heutiger Sicht.



Vor allem Kollegen in der Weiterbildung können mit unserem Fortbildungsangebot neben Kongressbesuchen o. ä. im anstrengenden Klinikalltag bequem online CME-Punkte erwerben. Unter www.cme-terminal.de finden Sie auch unser Projekt www.immun-forum.net

zum Thema Immunologie. Mit allen dort aufgeführten CME-Modulen der beiden Angebote www.gerinnungsforum.net und www.immun-forum.net können derzeit 126 Punkte erzielt werden. Und: Das Angebot wächst mit jedem Quartal um 6 Punkte.

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie



Inhalt

Der aktuelle Fall
Vom Morbus Werlhof zum
Lupus erythematodes?..... 1–4

Zum aktuellen Fall
Systemischer
Lupus erythematodes 4–6

Expertenforum
Lupus Antikoagulanzen und
Antiphospholipidsyndrom..... 7–9

Der aktuelle Fall

Vom Morbus Werlhof zum Lupus erythematodes?

Die heute 57-jährige Patientin hat eine 15 Jahre währende Odyssee durch eine Vielzahl von Erkrankungen und Komplikationen hinter sich. Im Mittelpunkt standen dabei immer Gerinnungsstörungen – von dramatischen Thrombozytopenien mit Blutungskomplikationen bis hin zu Thrombosen (Abb.). Der Leidensweg begann 1994 mit der Verdachtsdiagnose M. Werlhof (Idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP). Aus heutiger Sicht handelte es sich möglicherweise schon am Anfang um einen Lupus erythematodes (SLE).

1994 war die damals 42-jährige Patientin und Mutter von vier gesunden Töchtern nach 3 Aborten schwanger. Nach einer in diesem Alter indizierten Amniozentese trat ein Fruchtwasserverlust auf. Das führte zu einem dreitägigen Klinikaufenthalt. Dabei ergab sich als Zufallsbefund eine **Thrombozytopenie von $< 30.000/\mu\text{l}$** . Da die Thrombozytenzahlen zunächst spontan allmählich anstiegen, wurde bis zur komplikationslosen Geburt einer fünften gesunden Tochter keine Kontrolle durchgeführt.

Klinisch manifeste Thrombozytopenie

Ein halbes Jahr nach der Geburt jedoch fielen der Patientin **Pete-**

chien und verstärkte Neigungen zu **Hämatomen** auf. Sie wurde in der Hämatologischen Abteilung eines Kreiskrankenhauses aufgenommen. Es bestand nunmehr eine **Thrombozytopenie von $< 5.000/\mu\text{l}$** .

Nach mehreren differenzialdiagnostischen Untersuchungen (Sichelzellenanämie, Rheumafaktoren, Knochenmarkspunktion) wurde die Verdachtsdiagnose **Idiopathische thrombozytopenische Purpura, ITP** gestellt (siehe Näheres zu ITP unter www.immun-forum.net).

Eine Therapie mit Cortison war erfolglos (1 x 400 mg, dann 100 mg, eine Woche lang, dann langsamer Ausstieg). Die Gabe von Immunglobulinen brachte nur vorübergehende Besserungen.

Gleichgewichtsstörung im Gerinnungssystem

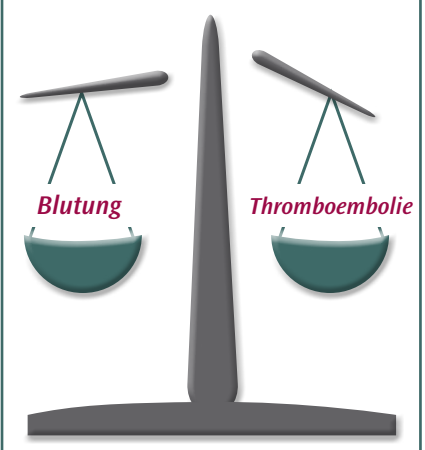


Abb.: Situation in der Kasuistik

Mittels Isotopenmarkierung der Thrombozyten konnte eine erhöhte Speicherintensität in der Milz nachgewiesen werden.

Splenektomie

So wurde nach therapierefraktären rezidivierenden Thrombozytopenien im April 1997 eine Splenektomie durchgeführt.

Direkt postoperativ persistierten die **Thrombozytenzahlen zunächst um 30.000/μl**.

Um nach der Splenektomie schwere Infektionen (OPSI-Syndrom = Overwhelming Post-Splenectomy Infection) zu vermeiden, wurde zur Reduktion des Infektrisikos **vor der Operation** gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae b und Meningokokken **geimpft**.

Pneumokokkensepsis mit Folgen

Im Dezember 1998 kam es dennoch zu massiven Infektionszeichen mit hohem Fieber. Die Patientin wurde mit dem Notarzt in ein Kreiskrankenhaus eingeliefert. Die Diagnosen: **Pneumokokkensepsis mit Meningoenzephalitis** nach schwerer Gastroenteritis.

Zudem bestanden nun Pleuraergüsse sowie ein ausgeprägter Aszites.

Als Folge einer erfolgreichen **Antibiotikatherapie** litt die Patientin unter einem einseitigen **Gehörverlust** und **Gleichgewichtsstörungen**.

Im Rahmen dieses Klinikaufenthaltes fanden sich erstmalig **positive antinukleäre Antikörper**. Daher wurde die Patientin nach Rehabilitation im März 1999 mit der Verdachtsdiagnose **Systemischer**

Lupus erythematoses (SLE) einer rheumatologischen Abteilung vorgestellt. Dort wurde eine Therapie mit Chloroquin und Acetylsalicylsäure begonnen.

Die Thrombozytenzahlen stiegen nun im Verlauf bis auf Werte zwischen **230.000/μl und 390.000/μl**.

Pleuraergüsse und Aszites

Punktionswürdige Pleuraergüsse und ein Aszites nahmen in der Folge zu. Zusätzlich bestanden häufige abdominelle Beschwerden. Zweimal musste die Patientin wegen eines Subileus stationär aufgenommen und konservativ behandelt werden.

Unter der Vorstellung von Pleuritis bei SLE wurde erneut eine Steroidtherapie eingeleitet (täglich 10 mg über mehrere Monate).

Bei einem Klinikaufenthalt im Juli 2000 wegen Pleurapunktion bei Dyspnoe ergaben die dort erhobenen Laboranalysen:

Befund	Norm
Verminderung des Protein S 38 %	(65 bis 150%)
erhöhte D-Dimere 1,5 mg/l	(0,5 mg/l)
AT 310 %	(80 bis 120 %)
Leukozyten 18.000/μl	(4.000 bis 10.000/μl)
erniedrigter Faktor V	
grenzwertiges β-2-Glykoprotein	
positive Cardiolipin-Antikörper	
Quick 95 %	(70 bis 120 %)
aPTT 29 sec	(bis 36 sec)
Protein C 107 %	(70 bis 140 %)
Thrombozyten 230.000/μl	(150.000 bis 380.000/μl)

Seither wird bis heute von einem **atypischen SLE mit sekundärem Antiphospholipidsyndrom** ausgegangen.

Pfortaderthrombose

Im November 2000 wurde eine **Mesenterialvenen/Pfortaderthrombose** diagnostiziert. Da die Thrombosierung bis in die Leberpforte reichte, wurde zunächst auf die Anlage eines Porto-Cavalen Shunts verzichtet. Es ließen sich im Pfortadersystem keine größeren Gefäße darstellen, die eine Anlage eines Shunts zur Drucksenkung im Pfortadersystem erlaubt hätten.

In der Oesophagoduodenogastroskopie fanden sich:

- › deutliche Stauungsgastropathie
- › Oesophagusvarizen II°
- › Fundusvarizen

Die Patientin erhielt zur Thromboseprophylaxe Heparin. Dies hatte eine **weitere Komplikation** zur Folge:

- › Während dieses Klinikaufenthaltes zeigte sich nun eine **Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II**. (Näheres dazu unter www.gerinnungsforum.net: Heparininduzierte Thrombozytopenie).

Aber damit nicht genug ...

2001 erlitt die Patientin eine **Sinusvenenthrombose** mit begleitender **intracerebraler Blutung**. Daraus resultiert bis heute symptomatisch – zusätzlich zur oben beschriebenen

Innenohrschädigung – eine erhebliche Ataxie und Gangunsicherheit. Wegen **epileptischer Anfälle** als weitere Folge wurde die Patientin auf eine Dauertherapie mit Phenytoin eingestellt.

Zudem wurde eine **Marcumarisierung** mit dem Ziel eines INR von 2,5 durchgeführt (Näheres hierzu unter www.gerinnungsforum.net: Blutung unter oraler Antikoagulation: was tun?).

Die weitere Therapie sah zu dieser Zeit wie folgt aus:

- › Furosemid
- › Spironolacton 50
- › Propanolol
- › Ornithin-Aspartat
- › Laktulose
- › Protonenpumpenhemmer

Wegen der in diversen Kontrollen erkennbaren progredienten Druck erhöhungen in den Oesophagusvarizen und portalen Hypertension wurde 2002 in einem anderen Klinikum doch ein atypischer **Porto-Cavalier Shunt** durchgeführt.

Gastrointestinale Blutung mit hämorrhagischem Schock

Im Juli 2003 wurde die Patientin als Notfall im hämorrhagischen Schock in einer Universitätsklinik aufgenommen. Die Ursache war eine schwere obere gastrointestinale Blutung aus einem Ulcus ventriculi. Zwei Wochen vor dem Ereignis hatte die Patientin mit der Einnahme von **NSAR** wegen **arthrotischer Beschwerden** im linken Sprunggelenk begonnen.

Der Blutdruck lag bei Aufnahme bei 80/50 mmHg, die Herzfrequenz bei 130 Schlägen pro Minute.

Die Gerinnungswerte waren:

- › Thrombozyten 102.000/ μ l (bei Kontrolle unter bestehender Blutung 34.000/ μ l, dann 71.000/ μ l)
- › Quick 39 %
- › INR 1,8
- › aPTT 58 sec

Der Ausgangs-Hb lag bei 5,8 g/dl, das Serumeisen bei 13 μ g/dl, das Ferritin bei < 6 μ g/dl

Bei instabilen Kreislaufverhältnissen erfolgte die primäre Versorgung auf der Intensivstation. Wiederholte Gastroskopien mit Unterspritzungen waren nötig, um die Blutungen zu beenden.

Wegen Blutungen aus dem distalen Oesophagus erfolgten Gummibandligaturen von 7 Oesophagusvarizen.

Insgesamt wurden 10 Erythrozytenkonzentrate sowie 12 FFP verabreicht.

Die Patientin war nachfolgend kreislaufstabil. Der Hb ließ sich bei 11,7 g/dl stabilisieren und unter parenteraler Applikation Eisen und Ferritin adäquat substituieren. Initial war die Patientin bei erhöhtem Ammoniak von 150 μ g/dl somnolent. Nach forcierter Darmpassage unter Laktulose fiel das Ammoniak auf 90 μ g/dl. Die Patientin wurde wacher und klarer. Die Ligaturen heilten unter endoskopischer Kontrolle vor Entlassung gut ab. Zur Behandlung der Arthralgien sollte eine weitere Einnahme von NSAR oder COX-2-Hemmern unterbleiben.

Weiterer Verlauf

In den Folgejahren kam es immer wieder zu Komplikationen wie

z. B.: Klinikaufenthalte wegen Subilei (konservativ beherrschbar), Noteinweisung wegen komatösen Zustandes (Absence im Sinne eines epileptischen Anfalls wegen zu geringer Selbstmedikation des Phenytoins), Punktionen von Pleuraergüssen und Aszites.

Derzeitiger Status

Die Patientin befindet sich heute in einem stabilen Zustand auf dem Niveau der Schwere der Erkrankung. Die Einstellung diverser Medikamente ist Routine geworden (z. B. INR-Kontrolle unter Phenprocoumon).

Kontrollen des Gerinnungsstatus werden regelmäßig durch den behandelnden Arzt vor Ort durchgeführt. Ebenso wird die Entwicklung des Pfortaderhochdrucks regelmäßig endoskopisch überwacht.

Diätetische Maßnahmen aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion werden ohne Probleme akzeptiert und durchgeführt.

Subjektiv ist die Lebensqualität erheblich eingeschränkt. Die Gangunsicherheit ist so ausgeprägt, dass die hoch intelligente und disziplinierte Patientin vom nicht informierten gesellschaftlichen Umfeld nicht selten als Alkoholikerin betrachtet wird. Eine verzögerte Sprache unter Phenytoin unterstützt den Eindruck nach außen. Die Ataxie und schwere Arthralgien im Sprunggelenk erfordern entsprechende physiotherapeutische Maßnahmen.

Zusammenfassend zeigen Tabellen 1 und 2 den nach wechselhaftem/dramatischem Verlauf aktuellen Stand der Diagnosen und die Medikation.

Diagnosen

- Z. n. Splenektomie bei **ITP**
- Z. n. Pneumokokkensepsis mit Meningoenzephalitis
- Inaktive undifferenzierte Kollagenose (**atypischer SLE**) mit sekundärem Antiphospholipidsyndrom
- **Mesenterial-/Pfortaderventhrombose**
- Portale Hypertension
- Z. n. wiederholten Pleuraergüssen
- Aszites unterschiedlicher Ausprägung
- Oesophagusvarizen II°
- Z. n. 7-fach Banding von Oesophagusvarizen
- Z. n. hämorrhagischem Schock bei schwerer oberer GI-**Blutung**
- Z. n. Porto-Caval-Anastomose
- Z. n. rezidivierenden Enteritiden und Subilei
- Z. n. **Sinusvenenthrombose** mit **intracerebraler Blutung**
- Disposition zu epileptischen Anfällen
- Gleichgewichtsstörungen und schwere Ataxie
- HIT Typ II, Protein S-Mangel
- Erosive Antrumgastritis
- Sprunggelenksarthrose

Tab. 1: Diagnosen

Fazit

Die Diagnosen zeigen einerseits schwere Komplikationen durch **Blutungen** aber auch **thrombotische Ereignisse**. Ob die Patientin

ursprünglich tatsächlich eine ITP hatte, lässt sich schwer beweisen. Möglich ist auch, dass sie im Verlauf sowohl unter einer ITP als auch einem SLE litt bzw. leidet. Inwieweit der SLE seinen Anteil

Medikation

- Furosemid
- Spironolacton
- Phenytoin
- Propanolol
- Ornithin-Aspartat
- Laktulose
- Protonenpumpenhemmer
- Sucralfat
- Eisen i.v. alle 4 Wochen
- Phenprocoumon nach INR, Ziel: 2,5

Tab. 2: Derzeitige Medikation.

Die Literaturliste finden Sie unter:
www.gerinnungsforum.net, Literatur

an den Gerinnungsstörungen haben könnte, wird unter „Zum aktuellen Fall“ und im „Expertenforum“ diskutiert.

Dr. med. Peter Kohler, Koblenz

Zum aktuellen Fall

Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses ist eine klinisch sehr heterogene, schubförmig verlaufende Multiorganerkrankung. Diese chronisch entzündliche Autoimmunkrankheit weist eine Inzidenz von etwa 2 bis 5 neuen Fällen unter 100.000 Einwohnern pro Jahr auf. Sie betrifft – wie in unserem Fall – besonders Frauen, mit einer Geschlechterverteilung von 4-9:1. Am häufigsten manifestiert sich die Erkrankung zwischen der Pubertät und etwa dem 35. Lebensjahr.

Ätiologie

Die Ursachen des Lupus erythematoses sind nach wie vor nicht aufgeklärt. Nach heutigem Wissen liegt eine Mischung aus genetischer Prädisposition und äußeren Auslösern vor. Die Ergebnisse von Zwillings- und Familienstudien belegen eindeutig die wichtige Rolle von genetischen Faktoren. Daneben sind aber auch Umweltfaktoren an der Entstehung, Unterhaltung und Exazerbation der entzündlichen Erkrankung beteiligt.

Bisher wurden dafür identifiziert:

- › UV-Strahlung,
- › weibliche Geschlechtshormone,
- › Infektionen,
- › Medikamente.

Werden kritische Grenzen bei prädisponierten Individuen überschritten, entsteht eine abnorme Immunreaktion, an der B-Zellen, T-Helferzellen und andere Zelltypen beteiligt sind. Unter Zusammenbruch der Immuntoleranz kommt es letztlich zu einer ungehemmten Produktion von Autoantikörpern.

Klinische Manifestation

Das klinische Bild kann sehr stark variieren, wie in unserem Fall sehr eindrücklich geschildert wird. Die Bandbreite reicht vom vorübergehenden Befall eines einzelnen Organsystems bis zur perakuten, rasch progredienten oder chronisch fortschreitenden Multisystemerkrankung. Sehr häufig stehen für den Patienten Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Müdigkeit sowie eine Lymphadenopathie subjektiv im Vordergrund. Meist sind einzelne oder mehrere der folgenden Organsysteme betroffen:

- » **Muskulo-skelettales System** (sehr häufig, > 90%): Meist bestehen Arthralgien und nicht erosive Arthritiden. Gelegentlich kann auch eine Myositis beobachtet werden.
- » **Blutbildendes System** (sehr häufig, ca. 85%): Die Veränderungen sind oft nicht so massiv ausgeprägt, dass sie klinische Symptome nach sich ziehen. Häufig findet sich eine Anämie, Lymphopenie oder **Thrombozytopenie**. Neben der entzündlichen Krankheitsaktivität und der immunsuppressiven Therapie können auch Autoimmunreaktionen zu Zytopenien führen. Im Rahmen von Antiphospholipid-Antikörper-Syndromen können **Thromboembolien** beobachtet werden. Im aktuellen Fall traten beide Entitäten von Gerinnungsveränderungen – Thrombopenien als auch Thrombosen – in Folge auf.
- » **Haut** (häufig, 70 bis 80%): Typisch ist das symmetrische Schmetterlingserythem im Bereich der Wangen. Besonders auf sonnenexponierten Hautarealen treten Erytheme auf, die auch papulöse

oder urtikarielle Charakteristika aufweisen können. Alopezie sowie vaskulitische Hautulcera sind weitere Manifestationsformen.

- » **Zentrales Nervensystem** (häufig, ca. 60%): Das klinische Bild ist sehr heterogen. Kopfschmerzen, kognitive Dysfunktionen, psychiatrische Erscheinungsbilder, Epilepsien oder Querschnittsmyelitiden werden berichtet.
- » **Kardiopulmonales System** (häufig, ca. 60%): Pneumonitis, Serositis, Lungenfibrose, Endokarditis und Perimyokarditis können auftreten. Das arteriosklerotische Risiko der Patienten ist erheblich erhöht. Die Patientin in unserem Fall musste wiederholt wegen Serositiden stationär therapiert werden.
- » **Niere** (häufig, ca. 50%): Die klinisch meist stumme Lupus-Nephritis hat wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Patienten.
- » **Gastrointestinaltrakt** (seltener, ca. 35%): Übelkeit und Durchfälle zeigen sich manchmal als Symptome. Lebensgefährlich kann die ischämische Kolitis auf dem Boden einer Vaskulitis des Darmes sein.
- » **Auge** (seltener, ca. 15%): Eine Keratokonjunktivitis sicca und

eine retinale Vaskulitis können das Auge gefährden.

Diagnostik

Aufgrund der Heterogenität der Symptome ist eine ausführliche und detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung aller potenziell betroffenen Organsysteme unerlässlich. Die Sonografie als bildgebendes Verfahren kann zur Untersuchung von Herz, Lunge (Ergüsse) und Nieren eingesetzt werden. In der Labordiagnostik sollten Entzündungs- (CRP) sowie organspezifische Parameter (Nieren- und Leberwerte, Blutbild) bestimmt werden. Der Komplementverbrauch kann als wichtiger Aktivitätsparameter der Erkrankung für die Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Wichtig für die Diagnostik ist ein großes Spektrum an Autoantikörpern, die meist gegen Kernantigene gerichtet sind. Am häufigsten (fast 100 % aller Patienten) sind antinukleäre Antikörper (ANA), die allerdings auch bei anderen Krankheitsbildern auftreten können. In unserem Fall brachte der Nachweis von antinukleären Antikörpern den entscheidenden Hinweis auf das eigentliche Krankheitsbild der Patientin. Weitere Antikörper mit höherer Spezifität für das Krankheitsbild sind in Tab. 3 aufgeführt.

Antikörper	Zielantigen	Häufigkeit bei SLE
Anti-ds-DNS	Native Doppelstrang-DNS	50 %
Anti-ss-DNS	Denaturierte Einzelstrang-DNS	60 bis 70 %
Anti-Sm	Ribonukleinproteine	30 %
Ro-SS-A	Ribonukleinprotein	35 %
La-SS-B	Ribonukleinprotein	15 %
Antiphospholipid	Phospholipide	30 bis 40 %

Tab. 3: Zielstrukturen und Häufigkeiten von Antikörpern beim SLE

Die Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses kann nach Zusammenschau aller Symptome anhand der im Jahr 1997 revidierten Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) gestellt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass mindestens 4 der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien vorliegen.

Organen oft keine aggressive Therapie notwendig. Wesentlich ist es, Auslöser für akute Schübe zu vermeiden. Eine zu starke UV-Exposition sowie die Einnahme von Penicillinen und Sulfonamiden sind hier zu nennen. Eine gesunde Lebensführung mit Vermeidung oder Therapie von arteriosklerotischen Risikofaktoren

märprophylaxe mit niedrigdosiertem ASS empfohlen. Eine **stattgehabte Thrombose oder Embolie** stellt die Indikation zur Behandlung mit Cumarinderivaten dar.

Bei leichteren Verläufen genügt mitunter die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika, Antimalariamitteln (Chloroquin, Hydroxychloroquin) und ggf. Steroiden. Dies war auch bei der Patientin im aktuellen Fall der initiale Therapieschritt. Lässt sich hierdurch keine Kontrolle erreichen, muss die Krankheitsaktivität durch Immunsuppressiva reduziert werden. Liegt kein schwerer Organbefall vor, so kommen hierfür u. a. Azathioprin, Methotrexat und Cyclosporin A in Frage. Eine hochdosierte, intravenöse Immunglobulingabe findet in der Schwangerschaft und bei hämatologischen Komplikationen (Thrombozytopenie) Anwendung. Bei Thrombopenien ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten nicht indiziert, außer es kommt zu klinisch relevanten Blutungen. Bei einer schweren Organbeteiligung ist Cyclophosphamid derzeit Standard in der Therapie. Neue Therapieansätze ergeben sich mit Mycophenolsäure und dem monoklonalen Antikörper Rituximab gegen CD-20 von B-Lymphozyten.

Die wesentlichen Therapieziele für eine gute Prognose der Patienten sind

- › eine suffiziente Kontrolle der Krankheitsaktivität,
- › Vermeidung und konsequente Therapie von Infektionen unter Immunsuppression,
- › die Reduktion des erhöhten Arteriosklerosierisikos und damit Thromboembolierisikos.

Prof. Dr. med. Bernhard Heindl, München

Kriterium	Definition
Schmetterlingserythem	Beständiges Erythem der Wangen über den Nasenrücken verbunden
Diskoide Hautveränderungen	Erhabenes, derbes, demarkiertes Erythem, oft narbig abheilend
Photosensibilität	Starkes Erythem nach UV-Lichtexposition
Orale Ulcerationen	Meist schmerzlose Schleimhautulcera oral oder nasopharyngeal
Arthritis	Nichterosive Arthritis von mindestens zwei Gelenken
Serositis	Pleuritis oder Perikarditis
Nierenauffektion	Proteinurie > 0,5 g/d oder Zylinder im Urin
Neurologische Symptome	Krampfanfälle oder Psychose ohne andere Ursache
Blutbildveränderungen	Hämolytische Anämie, Leukopenie < 4000/μl, Lymphopenie < 1500/μl, Thrombopenie < 100.000/μl (wiederholte Kontrollen)
Immunologische Veränderungen	Anti-ds-DNS-Ak, Anti-Sm-Ak, Antiphospholipid-Ak
Antinukleäre Antikörper	Pathologische ANA-Titer

Tab. 4: Revidierte Kriterien des ACR zur Diagnose eines systemischen Lupus erythematoses

Therapieprinzipien

Grundsätzlich ist die Therapieintensität am Ausmaß der Organbeteiligung und den klinischen Beschwerden auszurichten. So ist bei fehlendem Befall von inneren

sollte konsequent umgesetzt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Arteriosklerosierisiko und **krankheitsbedingt erhöhtem Thromboembolierisiko** (Antiphospholipid-, β-2-Glycoprotein-Antikörper oder Lupusantikoagulanzen) wird die **Pri-**

Expertenforum

Lupus Antikoagulanzen und Antiphospholipidsyndrom – Autoimmunerkrankung und Thrombose –

Zeigt ein systemischer Lupus erythematoses die typischen Symptome, ist die Diagnose nicht schwierig. Das gilt z. B. für eine junge Frau, die sich mit Abgeschlagenheit, geschwollenen, schmerzempfindlichen Gelenken und einer arteriellen Hypertonie vorstellt. Zeigt das Labor dann eine Anämie, ein erhöhtes Kreatinin und Autoantikörper gegen doppelsträngige DNA, so fällt die Diagnose leicht.

Oft liegen aber nur wenige Symptome vor, die nicht unbedingt an einen SLE denken lassen (s. „Der aktuelle Fall“ die isolierte Thrombozytopenie). Der Lupus erythematoses kann **an jedem Organsystem** zu Veränderungen führen, was die korrekte Diagnose sehr erschwert.

Warum Thrombosen bei SLE?

Historisch bestand eine paradoxe Beobachtung: Bei einigen Patienten mit einem SLE fand sich eine Verlängerung der **aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)**. Dies wäre ein Symptom, wie wir es von angeborenen (z. B. Hämophilie) oder erworbenen Gerinnungsstörungen (z. B. Lebersynthesestörung)

kennen, und die je nach Ausmaß der Störung zu einer mehr oder minder manifesten **Blutungsneigung** führen. Dieser Laborbefund wurde daher – wenn er bei einem SLE gefunden wurde – als **Lupus Antikoagulanzen** bezeichnet.

Eine **Blutungsneigung** wurde allerdings bei den betroffenen Patienten **nicht** beobachtet. Im Gegenteil: Es fanden sich vermehrt **Thrombosen**, sowohl im venösen, als auch im arteriellen Stromgebiet.

Labordiagnostik

Die Analyse der verlängerten aPTT zeigt: Hier handelt es sich nicht um einen **Mangel** an einem oder mehreren Gerinnungsfaktoren.

Vielmehr werden **Antikörper** gefunden, die mit dem Ablauf der Gerinnungstests **in vitro** interagieren. Die Antikörper sind gegen verschiedene Plasmaproteine gerichtet (z. B. Prothrombin oder β -2-Glykoprotein I). Diese Antikörper interagieren mit Phospholipiden. Zusätzlich werden Antikörper gefunden, die direkt gegen Phospholipide gerichtet sind. Phospholipide wiederum sind notwendig für den korrekten

Ablauf der Gerinnung, da nur die enge örtliche Ko-Lokalisation von Gerinnungsfaktoren auf einer Phospholipidoberfläche zu normaler enzymatischer Aktivität der Gerinnungsfaktoren führt.

Kommt es zu einer **Störung der Bildung** dieses Komplexes, **verlängert** sich die **Gerinnungszeit**. Da die Antikörper des Lupus Antikoagulanzen diese Komplexbildung behindern, ist die Gerinnungszeit in vitro verlängert. Dies betrifft in besonderem Maße die **aPTT**. In seltenen Fällen kann aber auch der Quicktest erniedrigt sein. Insgesamt gehört das Lupus Antikoagulanzen in die Gruppe der sogenannte **Antiphospholipidantikörper**.

Das Auftreten eines Antiphospholipidantikörpers allein bedingt noch keinen Krankheitswert. Wenn klinische Manifestationen (Tab. 5) dazukommen, wird es als **Antiphospholipidsyndrom (APS)** bezeichnet. Ein solches APS kann entweder primär, d. h. ohne eine Begleiterkrankung, oder sekundär bei einer anderen Erkrankung auftreten. Zu diesen Erkrankungen, bei denen ein APS auftreten kann, gehört – wie im vorliegenden Fall – der SLE.

Durch Bildgebung oder Histologie nachgewiesene Thrombose in jeglichem Gewebe oder Organembolien, venös oder arteriell	Ungeklärter Abort nach der 10. Gestationswoche eines morphologisch unauffälligen Fetus (s. „Der aktuelle Fall“)
Eine oder mehrere Aborte vor der 34. Schwangerschaftswoche durch eine Eklampsie, Präeklampsie oder eine Plazentainsuffizienz	Mindestens drei Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche, nicht erklärt durch mütterliche oder väterliche Chromosomenabnormalitäten oder begründet durch mütterliche anatomische oder hormonelle Gründe (s. „Der aktuelle Fall“)

Tab. 5: Klinische Manifestationen des Antiphospholipidsyndroms

Antikörper	Testverfahren
IgG und/oder IgM Antikörper gegen Cardiolipin mit mindestens mittlerer Titerhöhe (> 40 Einheiten GPL oder MPL, oder > 99er Perzentile des testenden Labors)	ELISA
Antikörper gegen β -2-Glykoprotein-I, IgG oder IgM > der 99er Perzentile des testenden Labors	ELISA
Nachweis eines Lupus Antikoagulanz	Gerinnungstest

Tab. 6: Laborkriterien für die Diagnose eines APS

Es gibt keine Kriterien, die hoch sensitiv und spezifisch für die Diagnose APS sind. Die sogenannten Sapporo-Kriterien werden vor allem im Rahmen von Studien angewendet. Hierzu zählen **klinische** (Tabelle 5) und **Laborkriterien** (Tabelle 6). Die Laborkriterien müssen mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen und nicht früher als fünf Jahre vor der klinischen Manifestation festgestellt werden. **Mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium** sichern erst die Diagnose. Die Verlängerung der aPTT lenkt den Verdacht auf ein Lupus Antikoagulanz, es müssen aber andere Gründe für eine aPTT Verlängerung (z. B. Faktor XII Mangel) ausgeschlossen sein.

funktionsfähiger Phospholipide unempfindlich.

Diese strengen diagnostischen Kriterien sind vor allem deswegen wichtig, da ein einzelner positiver Test relativ häufig bei Gesunden vorkommt und dann im Laufe der Zeit wieder negativ werden kann.

Für die Differenzialdiagnose des APS sind die jeweiligen klinischen Manifestationen zu betrachten. Gerade der isolierte Nachweis eines APL muss in folgenden Fällen auch an eine andere Ursache denken lassen (Tab. 7):

Klinisches Ereignis	Differenzialdiagnose
Venöse Thrombose/ Lungenembolie	Thrombophilie (z. B. ATIII Mangel, Faktor V Leiden Mutation) Tumorerkrankung
Arterielle Thrombosen	Atherosklerose
	Arterielle Embolien (z. B. kardialer Ursache)
	Thrombotisch thrombozytopenische Purpura/HUS
	Polyarteriitis nodosa
Venöse und arterielle Thrombosen	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
	Systemische Vaskulitis
	Myeloproliferative Erkrankungen
	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Tab. 7: Differenzialdiagnose der venösen und arteriellen Thromboembolien

Weitere Tests sind zur Bestätigung eines Lupus Antikoagulanz notwendig (z. B. dRVVT = dilute Russel Viper Venom time, oder KCT = Kaolin clotting time). Diese Tests sind bezüglich der Notwendigkeit

Trotz Verlängerung der Gerinnungszeiten Thromboseneigung!

Eine gute Erklärung für die arterielle und venöse Thromboseneigung bei APS ist nicht vorhanden. Vermutlich

trägt die Interferenz der Antikörper mit Phospholipiden – die in der Aktivierung des Protein C/Protein S-Systems eine Rolle spielen – dazu bei, dass diese Inhibitoren unzureichend wirken können und thromboembolische Ereignisse fördern. β -2-Glykoprotein I, gegen das viele dieser Antikörper gerichtet sind, ist darüber hinaus ein Gerinnungsinhibitor. Antikörperbildung gegen ihn erklärt auch eine erhöhte Thromboseneigung. Weiterhin wird auch über Interaktionen der Antikörper mit **Endothelzelloberflächen** berichtet. Diese könnten über eine Aktivierung der Endothelzellen und die damit verbundene Expression von Tissue Faktor (Startpunkt der plasmatischen Gerinnung) ebenfalls zu einer erhöhten Thromboseneigung beitragen. Auch der Nachweis endothelialer Mikropartikel weist auf die pathogenetische Bedeutung der **Endothelzellaktivierung** hin.

Die Thrombozytopenie lässt sich nicht endgültig schlüssig erklären. Allerdings können Komplexe aus β -2-Glykoprotein I und Antiphospholipidantikörper an Thrombozytenoberflächen binden und diese aktivieren. Dies könnte einerseits die arteriellen Thrombosen, andererseits auch die Thrombozytopenie (durch Verbrauch von Thrombozyten) erklären. Bedacht werden muss, dass die Thrombozytopenie typischerweise mit einer Hyperkoagulabilität verbunden sein kann.

Therapie der Thrombose bei APS

Wie lässt sich der klinische Verlauf der Patientin im Fall erklären? Obwohl die adäquate Diagnostik bei der Patientin initial nicht durchgeführt worden ist, spricht vieles dafür, dass schon die Thrombozytopenie ein Ausdruck des Antiphospholipidsyndroms gewesen ist. Die im weiteren Verlauf aufgetretenen klinischen

Thrombosen im venösen und im arteriellen Stromgebiet sowie die aPTT-Verlängerung als Ausdruck des Lupus Antikoagulation sprechen ebenfalls für diese Diagnose.

Heute nimmt man an: Patienten, die ein APS mit klinischen Thrombosen und dauerhaftem Nachweis von APS haben, benötigen eine lang dauernde Antikoagulation. Diese Überlegung gründet darauf, dass bei Patienten mit persistierend nachweisbaren Antiphospholipidantikörpern ein dauerhafter thrombophiler Status besteht. Dieser hatte ja schon definitionsgemäß zu mindestens einem thrombotischen Ereignis geführt und setzt daher die Patientin bzw. den Patienten auch weiterhin einer Gefahr für eine erneute Thrombose aus.

Die **Initialtherapie** einer akuten venösen Thromboembolie besteht in einer umgehenden Therapie mit **Heparin**. Heute wird auch bei Thrombosen bei APS in der Regel niedermolekulares Heparin eingesetzt. Überlappend wird dann eine orale Antikoagulation begonnen, in

der Regel mit Phenprocoumon. Die INR sollte auf einen Bereich zwischen 2,0 und 3,0 eingestellt werden. Treten unter der Antikoagulation weitere thromboembolische Ereignisse ein, sollte die INR auf einen Wert $> 3,0$ eingestellt werden. Da das Rethromboserisiko hoch bleibt, sind die Patienten längerfristig (u. U. sogar lebenslang) zu antikoagulieren. Kommt es zu einer Rezidivthrombose oder einem arteriellen thromboembolischen Ereignis, sollte die INR auf 3,0 bis 4,0 erhöht oder Acetylsalicylsäure addiert werden.

Patienten mit einem **SLE** und einem **APS** – wie im vorliegenden Fall – haben eine hohe Inzidenz für arterielle und venöse Ereignisse. Daher sollte hier eine Prophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure auch ohne thromboembolisches Ereignis durchgeführt werden. Die Thrombozytopenie – die ja auch bei der Patientin aus dem Fallbericht vorlag, und die initial als ITP eingeordnet wurde – ist im Nachhinein am ehesten als **Thrombozytopenie bei APS** anzusehen.

Wie soll eine solche Thrombozytopenie behandelt werden? Da ein **Autoimmunmechanismus** vorliegt, liegt es nahe, die Patienten so wie Patienten mit einer ITP, die ja auch antikörpervermittelt ist, zu behandeln. Daher sind Corticosteroide, Immunglobuline oder eine andere Art der Immunsuppression zu diskutieren. Ob die neuen Thrombopoetinagonisten sinnvoll einzusetzen sind, müssen klinische Studien zeigen.

Insgesamt ist zu sagen: Die beste Erklärung für die vielen Komplikationen, welche die Patientin erleben musste, ist am ehesten ein sekundäres **APS bei SLE**. Was dazu passt, sind die drei Aborte, die Thrombozytopenie, die Pfortaderthrombose und die Sinusvenenthrombose. Die ITP erscheint bei Betrachtung des Krankheitsverlaufs als wahrscheinliche Fehldiagnose. Sie ist auch als Ausdruck des APS bzw. SLE zu sehen. Eine frühzeitige konsequente Antikoagulation hätte der Patientin wahrscheinlich einige der Komplikationen ersparen können.

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann, München

Für Sie gelesen

Literaturservice

Folgende aktuelle Publikationen zum Thema Gerinnungsstörungen können wir Ihnen empfehlen:

Bounameaux H: *The novel Anticoagulants: entering a new era. Swiss Med Wkly* 139:60-64 (2009) • Der Übersichtsartikel beschreibt das aktuelle Wissen zum klinischen Einsatz der neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran und Rivaroxaban und gibt einen Ausblick auf zukünftige Einsatzmöglichkeiten.

Watson GA et al.: *Inflammation and Host Response to Injury Investigators: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. J Trauma* 67:221-7 (2009) • Polytraumatisierte Patienten, die FFP erhielten, zeigten keine erhöhte Mortalität oder Infektionsrate, aber eine geringfügig erhöhte Inzidenz von Multiorganversagen (2,1%) und ARDS (2,5%). Derartige Effekte wurden nach der Gabe von Thrombozytenkonzentraten nicht beobachtet.

Kanapuru B et al.: *Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. Am J Med* 122:605-13 (2009) • Dieser interessante Review beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit Veränderungen der Gerinnung mit der Entstehung von Gebrechlichkeit im Alter zusammenhängt. Altersbedingte Veränderungen der Inflammation und der Gerinnung scheinen bei manchen Menschen eine ausgeprägte katabole Kaskade auszulösen und zum „Phänotyp“ Gebrechlichkeit beizutragen. Ein interessantes Thema im weiteren Forschungsfeld der Gerinnung.

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Helmut Ostermann
Prof. Dr. med. Bernhard Heindl

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler

Verlag:

MEDI DIDAC GmbH,
Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702,
E-Mail ask@medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier,
Constanze Ferrari
Dr. med. Michael Rode,
Dr. phil. nat. Klaus Bonik,
Dr. rer. nat. Lutz Rodewald

Ein Projekt der CSL Behring GmbH

CME: www.gerinnungsforum.net

Gestaltung: Q, Wiesbaden

Druck: purpur Produktion GmbH, Köln

ISSN 1619-747X

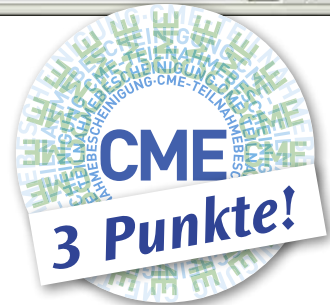
Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zu Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z. B. anhand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.

Vom M. Werlhof zum Lupus erythematodes?

Unter www.gerinnungsforum.net erhalten Sie Ihre CME-Punkte.

Je nach Anzahl der richtig beantworteten 10 Fragen erhalten Sie bis zu 3 Punkte. Eine Antwort pro Frage ist richtig. Die Teilnahmebescheinigung wird Ihnen im PDF-Format zum Download zur Verfügung gestellt. Zudem steht Ihnen das elektronische Punktekonto über Ihre EFN zur Verfügung.

Bitte beantworten Sie die Fragen unter www.gerinnungsforum.net, Fax- oder Briefeinsendungen können nicht bearbeitet werden.



1.: Welche(r) Befund(e) führte(n) im aktuellen Fall primär zur Verdachtsdiagnose ITP?

- ☐ A Sinusvenenthrombose
- ☐ B Petechien und Thrombozytopenie
- ☐ C Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
- ☐ D erhöhtes Protein C
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.

2.: Welche Aussage(n) trifft/treffen für den aktuellen Fall zu?

- ☐ A Unter Gabe von Cortison stiegen die Thrombozytenzahlen sofort an.
- ☐ B Durch Gabe von Immunglobulinen fielen die Thrombozytenzahlen noch weiter ab.
- ☐ C In der Milz wurde eine erhöhte Speicherung von Thrombozyten nachgewiesen.
- ☐ D Wie für ein OPSI-Syndrom typisch, trat nach Milzexstirpation eine Infektion mit Legionella pneumophila auf.
- ☐ E Antworten A und B sind richtig.

3.: Worauf gründete im aktuellen Fall erstmals der Verdacht auf SLE?

- ☐ A Positive antinukleäre Antikörper
- ☐ B Verkürzte Gerinnungszeit
- ☐ C Ataxie
- ☐ D Thrombozytenzahl von 230.000/ μ l
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.

4.: Welche Aussage(n) trifft/treffen zu?

- ☐ A SLE weist eine Inzidenz von ca. 2 bis 3 neue Fälle unter 100.000 Einwohner pro Jahr auf.
- ☐ B Frauen sind bevorzugt betroffen.
- ☐ C Die Geschlechterverteilung beträgt 4 bis 9:1.
- ☐ D Die Krankheit manifestiert sich am häufigsten zwischen der Pubertät und etwa dem 35. Lebensjahr.
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

5.: Welche klinische Manifestation(en) kann ein SLE zeigen?

- ☐ A Arthralgien
- ☐ B Thrombozytopenie
- ☐ C Thromboembolien im Rahmen von Antiphospholipidsyndromen
- ☐ D Ischämische Kolitis
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

6.: Wie häufig sind Einflüsse eines SLE auf das blutbildende System?

- ☐ A 100 %
- ☐ B ca. 85 %
- ☐ C ca. 50 %
- ☐ D ca. 35 %
- ☐ E ca. 15 %

7. Auf welche(s) Antigen(e) zielt der Antikörper Anti-ss-DNS bei der Diagnostik?

- ☐ A Native Doppelstrang-DNS
- ☐ B Ribonukleinproteine
- ☐ C Denaturierte Einzelstrang-DNS
- ☐ D Phospholipide
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.

8. Wie viele Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) müssen zur Diagnose SLE mindestens vorliegen?

- ☐ A 1
- ☐ B 2
- ☐ C 3
- ☐ D 4
- ☐ E 5

9.: Welche Aussage(n) trifft/treffen zu?

- ☐ A Das Auftreten eines Antiphospholipidantikörpers allein bedingt noch keinen Krankheitswert (Antiphospholipidsyndrom, APS)
- ☐ B Bei SLE können Antikörper gegen Prothrombin gefunden werden.
- ☐ C Bei SLE können Antikörper gegen beta-2-Glykoprotein I gefunden werden.
- ☐ D Bei SLE können Antikörper gegen Phospholipide gefunden werden.
- ☐ E Alle Antworten sind richtig.

9.: 10: Wie werden Thrombosen bei Antiphospholipidsyndrom (APS) therapiert?

- ☐ A Chloroquingabe
- ☐ B Bei akuter Thromboembolie initial mit niedermolekularem Heparin
- ☐ C Gabe von Ornithin-Aspartat
- ☐ D AT-Substitution
- ☐ E Antworten A und D sind richtig.



MEDI DIDAC GmbH

Institut und Verlag für Fortbildung im Gesundheitswesen

Kooperationspartner der Bayerischen Landesärztekammer