

Philipp von Landenberg¹

Vereinfachte Diagnostik beim Antiphospholipidsyndrom durch Nachweis von Anti-PS/PT-Antikörpern

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung, die sich in vielfältigen klinischen Manifestationen zeigt, denen als gemeinsame Ursache eine Thromboseneigung zugrunde liegt.

Als eigenständiges Krankheitsbild wurde es erstmals 1983 von Graham Hughes beschrieben, und im Jahr 1998 wurden erstmals Klassifikationskriterien vorgeschlagen, die 2006 aktualisiert wurden [1–5].

Danach ist das APS definiert als eine Erkrankung mit rezidivierenden Thrombosen und/oder Schwangerschaftskomplikationen, meist habituellen Aborten, bei gleichzeitigem Nachweis von erhöhten Antiphospholipid-Antikörper-Titern.

Neben Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen können beim APS eine Vielzahl weiterer Manifestationen auftreten, darunter neurologische und kardiologische Manifestationen. Für die klinische Diagnostik stellt das APS deshalb oftmals ein interdisziplinäres Problem dar. Antiphospholipid-Antikörper (aPL) stellen eine äusserst heterogene Gruppe von Autoantikörpern dar. Sie binden an anionische Phospholipide wie Cardiolipin und Phosphatidylserin, seltener an neutrale Phospholipide. Mögliche Antigene sind aber auch Proteine wie das β_2 -Glykoprotein I (β_2 -GPI) oder Prothrombin. Darüber hinaus gibt es Antiphospholipid-Antikörper, die an Komplexe aus Phospholipiden und Proteinen binden [6–11].

Von allen bekannten Antikörper-Spezifitäten beschränken sich die Kriterien von 2006 auf die folgenden:

1. Lupusantikoagulans
2. Anti-Cardiolipin-Antikörper (gG- und/oder IgM)
3. Anti- β_2 -GPI-Antikörper (IgG- und/oder IgM)

Die Kriterien erfordern zwei Messungen im Abstand von 12 Wochen, da aPL-Antikörper transient und ohne die Klinik eines APS auch bei Infektionen auftreten können.

Nach den Kriterien von 2006 liegt ein definitives APS dann vor, wenn mindestens ein klinisches und ein Labor-kriterium erfüllt sind. Im Vergleich zu vielen anderen Autoimmunerkrankungen kommt damit dem Laborbefund eine entscheidende Bedeutung zu.

Im Wesentlichen werden Antiphospholipid-Antikörper mit ELISA-Methoden nachgewiesen, nur der Nachweis eines Lupusantikoagulans (LA) ist mit deutlich mehr Aufwand verbunden.

Das LA ist ein Gemisch aus Antikörpern, die mit unterschiedlichen anionischen Phospholipiden reagieren, der Nachweis erfolgt über die Verlängerung der Gerinnungszeit in phospholipid-abhängigen Gerinnungstesten (z.B. aPTT oder dRVVT). Zusätzlich muss eine Test-Bestätigung durch entsprechende Mischversuche (Plasmatauschversuch, Bestätigung durch Phospholipidzugabe) erfolgen.

Das LA ist gegen verschiedene Plasmaproteine gerichtet, unter anderem gegen Prothrombin [12–14]. Die Assoziation zwischen aPT-Antikörpern und LA ist eingehend untersucht worden, so wurde beschrieben dass aPT über LA-Aktivität verfügen. Es ist außerdem gezeigt worden, dass für die LA-Aktivität verantwortliche Antikörper an Prothrombin binden können. Darüber hinaus stellte man fest, dass mindestens 69% der LA-Aktivität von den Prothrombin bindenden Antikörpern abhängt [16].

Was die klinische Relevanz von aPT-Antikörpern anbelangt, so ist in den letzten Jahren klar geworden, dass die Antikörper, bei denen die engste Assoziation zwischen dem APS und LA besteht, gegen einen Komplex aus anionischen Phospholipiden, (Phosphatidylserin und Prothrombin, PS/PT), gerichtet sind und nicht gegen PT alleine. Diese Daten sind in einer Übersichtsarbeit [17] nachzulesen. Mehrere

Studien konnten zeigen, dass Anti-PS/PT-Tests von erheblicher klinischer Relevanz sind und besser mit den klinischen Eigenheiten des Anti-Phospholipidsyndroms und des Lupus-Antikoagulans korrelieren [18–24].

Da der Nachweis eines Lupus-Antikoagulans aufwendiger in der Durchführung, schlechter zu automatisieren und weniger gut zu standardisieren ist als ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay), wäre der Ersatz des LA-Nachweises durch eine adäquate ELISA-Methode wünschenswert. In einer ersten kleinen Studie untersuchten wir 35 Seren mit Verdacht auf ein APS, bei denen ein LA angefordert worden war, zusätzlich auf Antikörper gegen den PS/PT-Komplex. Es wurde sowohl auf IgG- als auch IgM-Antikörper gegen PS/PT getestet. Von den 35 Seren waren 14 positiv im LA-Test. Von diesen 14 LA-positiven Seren waren 4 positiv für PS/PT IgG und 9 für PS/PT IgM. Damit wurden mit der Kombination aus IgG- und IgM-PS/PT-Antikörpern 12 der 14 Seren (86%) positiv gefunden. Alle LA-negativen Seren waren auch negativ für PS/PT-Antikörper.

Diese Ergebnisse zeigen, dass möglicherweise der komplexe LA-Test durch ein relativ einfaches und valides immunologisches Verfahren ersetzt werden könnte. Weitere Studien, die dies bestätigen, müssen aber sicher noch folgen.

Prof. Dr. med. Philipp von Landenberg
Chefarzt Institut für Labormedizin (IfLM)
Solothurner Spitäler AG
Tel. 062 311 51 79
philipp.landenberg@spital.so.ch

Referenzen

Die vollständige Referenzliste zu diesem Artikel finden Sie auf:
www.sulm.ch/d/pipette/archiv Nr. 01/2012

¹ Prof. Dr. med. Philipp von Landenberg, Chefarzt Institut für Labormedizin, Solothurner Spitäler AG