

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
S C I E N T I F I C

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Antiphospholipid-Syndrom

Philipp von Landenberg, José Luis Rodriguez-Garcia, Munther A. Khamashta

1 Einleitung

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist die häufigste erworbene Thrombophilie und verursacht venöse und arterielle Thrombosen, Thrombosen der kleinen Gefäße, Aborte und Frühgeburten bei Patientinnen mit schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz. Das Syndrom ist mit Anti-Phospholipid-Antikörpern (aPL), die gegen negativ geladene Phospholipide sowie PL-bindende Proteine gerichtet sind, assoziiert. Hauptsächlich sind dies Lupus-Antikoagulanz (LA), Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL) und Antikörper gegen β_2 -Glykoprotein I (β_2 -GPI) [1].

In der allgemeinen Bevölkerung können aPL bei jedem fünften Patienten, der im Alter von weniger als 50 Jahren einen Schlaganfall erlitten hat, nachgewiesen werden. Circa 25 % der Patienten mit venöser Thromboembolie, bei denen ein Thrombophilie-Test durchgeführt wird, weisen aPL auf. Außerdem wird bei 10–15 % der Frauen mit wiederholten Aborten das APS diagnostiziert. Der Fetal-tod wird zwar mit dem APS in Zusammenhang gebracht, es ist jedoch nicht klar, welche Rolle das Syndrom dabei insgesamt spielt. Anti-Phospholipid-Antikörper werden bei 11–29 % der Frauen mit Präeklampsie nachgewiesen [1].

In ca. 35 % der Fälle ist das APS mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) assoziiert, 5 % der Patienten mit APS haben ein Lupus-ähnliches Syndrom, 5 % leiden an anderen Immunerkrankungen und bei 55 % der Patienten tritt das APS allein auf. Das mittlere Alter bei Eintreten der Symptome des APS liegt bei 31 Jahren, Frauen sind mit einem Verhältnis von 5 : 1 häufiger betroffen als Männer.

2 Fachärztliche Diagnostik

Bei Verdacht auf ein APS sollte, auch bei seltenen klinischen Manifestationen, neben der Bestimmung von aPL auch der Ausschluss anderer Ursachen der Thrombophilie oder Schwangerschaftsmorbidität (Tabelle 1) erfolgen.

Tabelle 1. Revidierte Klassifikationskriterien für das APS (nach Miyakis et al. [4]).

Klinische Kriterien

1. *Vaskuläre Thrombose*

Eine oder mehrere Episoden von arterieller oder venöser Thrombose oder Thrombose der kleinen Gefäße in jeglichem Gewebe oder Organ. Die Thrombose muss anhand objektiver, gültiger Kriterien (d. h. eindeutige Befunde in geeigneten Bildgebungsverfahren oder der Histopathologie) bestätigt werden. Für die histopathologische Bestätigung sollte die Thrombose ohne signifikante Anzeichen einer Entzündung der Gefäßwand auftreten.

2. *Schwangerschaftsmorbidität*

- (a) Einmaliger oder mehrmaliger unerklärlicher Tod eines morphologisch unauffälligen Fötus in oder nach der 10. Schwangerschaftswoche, wobei die normale Morphologie des Fötus durch Ultraschall oder direkte Untersuchung des Fötus belegt ist, oder
- (b) eine oder mehrere Frühgeburten von morphologisch unauffälligen Säuglingen vor der 34. Schwangerschaftswoche aufgrund von:
(i) Eklampsie oder schwerer Präeklampsie, definiert gemäß den Standarddefinitionen, oder (ii) anerkannten Merkmalen einer Plazentainsuffizienz, oder
- (c) drei oder mehr unerklärliche, aufeinanderfolgende Spontanaborte vor der 10. Schwangerschaftswoche bei Ausschluss von maternalen anatomischen oder hormonellen Anomalien sowie von paternalen und maternalen chromosomalen Ursachen.

Laborkriterien

1. *Lupus-Antikoagulanz (LA)*

Zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen Nachweis von LA im Plasma gemäß den Richtlinien der International Society on Thrombosis and Hemostasis.

2. *Anticardiolipin-Antikörper (aCL) des IgG- und/oder IgM-Isotyps*

In mittleren oder hohen Titern (d. h. > 40 GPL oder MPL, oder > 99. Perzentil) im Serum oder Plasma vorhanden, zweimaliger Nachweis im Abstand von mindestens 12 Wochen mittels standardisiertem ELISA-Test.

3. *Anti- β_2 Glykoprotein-I-Antikörper des IgG- und/oder IgM-Isotyps*

Im Serum oder Plasma (in Titern von > 99. Perzentil) vorhanden, zweimaliger Nachweis im Abstand von mindestens 12 Wochen mittels standardisiertem ELISA-Test, Durchführung gemäß den empfohlenen Verfahren.

Ein APS liegt vor, wenn mindestens eines der klinischen Kriterien und mindestens eines der Laborkriterien erfüllt ist.

2.1 Klinische Manifestationen des APS

Das Spektrum der klinischen Manifestationen des APS ist breit und die Prävalenz der klinischen Merkmale variiert sehr stark [1, 2]:

1. Häufig (in > 20 % der Fälle): tiefe Venenthrombose, früher Fetalverlust (vor der 10. Woche), Schlaganfall, Migräne, Arthralgie und/oder Arthritis, Thrombozytopenie und Livedo reticularis.
2. Weniger häufig (in 5–20 % der Fälle): oberflächliche Thrombophlebitis in den Beinen, Hautulzerationen, Lungenembolie, transitorische ischämische Attacke, Amaurosis fugax, kognitive Dysfunktion, Verdickung oder Funktionsstörung der Mitralklappen- oder Aortenklappen, Myokardinfarkt, hämolytische Anämie, Präeklampsie, späte Fetalverluste (nach der 10. Woche) und Frühgeburt.
3. Ungewöhnlich oder selten (< 5 %): arterielle Thrombose in den Beinen, venöse oder arterielle Thrombose in den Armen, Thrombose in der Vena subclavia oder der Vena jugularis, Epilepsie, Multiinfarkt-Demenz, Chorea, transverse Myelitis, pulmonale Hypertonie, diffuse alveoläre Hämorrhagie, Angina, Klappenvegetationen, Thrombose der Netzhautarterie oder -vene, Hautnekrose, Splitterblutungen, avaskuläre Knochennekrose, Mesenterialischämie, adrenale Hämorrhagie, Budd-Chiari-Syndrom, APS-Nephropathie, Nierenarterien- oder Nierenvenenthrombose, Eklampsie und Abruptio placentae.

Tiefe Bein- oder Armvenenthrombosen (39 %) und Lungenembolien (14 %) sind die häufigsten venösen Manifestationen des Antiphospholipid-Syndroms, während der ischämische Schlaganfall (20 %) das am häufigsten auftretende arterielle thrombotische Ereignis ist. Verglichen mit Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom, das nicht in Zusammenhang mit systemischem Lupus erythematodes auftritt, haben APS-Patienten mit assoziiertem systemischem Lupus erythematodes mehr Episoden von Arthritis und Livedo reticularis und weisen häufiger Thrombozytopenie und Leukopenie auf, zeigen aber in Bezug auf vaskuläre Thrombosen und Schwangerschaftsmorbidität ein ähnliches Profil [2].

2.2 Klassifikationskriterien für die definitive Diagnose eines APS

Das APS kann zwar fast alle Organe betreffen, in den revidierten Klassifikationskriterien (Sydney 2006) [4] sind jedoch nur die vaskuläre Thrombose und rezidivierende Fetalverluste enthalten. Dementsprechend liegt das APS vor, wenn mindestens eines der klinischen Kriterien und eines der Laborkriterien (LA, aCL und/oder Anti- β_2 -GPI) erfüllt ist (Tabelle 1). Obwohl andere, nicht in den revidierten Klassifikationskriterien für das APS enthaltene klinische und labordiagnostische Merkmale wie Herzklappenerkrankungen, Livedo reticularis, Nephropathie, neurologische Manifestationen, Thrombozytopenie, Anti-Phosphatidylserin-Antikörper (aPS), Antikörper gegen Annexin V und den Vimentin-Cardiolipin-Komplex, Anti-Phosphatidylethanolamin-Antikörper

(aPE), Antikörper gegen Prothrombin allein (aPT-A) und Antikörper gegen den Phosphatidylserin-Prothrombin-Komplex (aPS/PT) bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom zweifellos häufig vorkommen, befürchtete das Gremium, dass die Aufnahme dieser Merkmale als eigenständige Kriterien für ein definitives APS die diagnostische Spezifität verringern könnte, auch wenn die Assoziation dieser Merkmale mit dem APS anerkannt ist [4].

Klinische Manifestationen des APS kommen in der allgemeinen Bevölkerung jedoch sehr häufig vor und in vielen Fällen ist gleichzeitig ein vaskulärer Risikofaktor vorhanden, der das vaskuläre Ereignis erklärt; daher ist der diagnostische Wert eines positiven Testergebnisses auf aPL umstritten. Die Berücksichtigung von Manifestationen des Syndroms, die nicht als Kriterien gelten, kann daher helfen, eine akkurate Diagnose zu stellen und einen geeigneten therapeutischen Ansatz zu wählen. Es sollte auch erwähnt werden, dass die Livedo reticularis, die bei ca. 25 % der Patienten auftritt, ein körperliches Zeichen ist, das dem Arzt Anlass geben sollte, die Diagnose des Syndroms in angemessenem klinischen Kontext in Betracht zu ziehen [1].

Das **katastrophale Antiphospholipid-Syndrom (CAPS)** ist die schwerste und seltenste Form des Syndroms, die durch multiple vaskuläre Verschlussereignisse, die meist die kleinen Gefäße betreffen und sich innerhalb kurzer Zeit entwickeln, in Verbindung mit dem labordiagnostischen Nachweis von aPL gekennzeichnet ist. Für die Diagnose eines definitiven CAPS müssen folgende Klassifikationskriterien erfüllt sein [1, 2]:

1. Nachweisliche Beteiligung von drei oder mehr Organen, Systemen und/oder Geweben.
2. Gleichzeitige Entwicklung der Manifestationen oder Entwicklung innerhalb einer Woche.
3. Histopathologisch bestätigter Verschluss von kleinen Gefäßen in mindestens einem Organ oder Gewebe.
4. Labordiagnostischer Nachweis von aPL.

In der täglichen klinischen Praxis gibt es auch immer wieder Patienten mit klinischen Manifestationen, die auf das APS hindeuten, die aber bei den routinemäßig verwendeten Assays zum Nachweis von LA, aCL und Anti- β_2 -GPI persistent negative Testergebnisse aufweisen. Daher wurde der Begriff **seronegatives Antiphospholipid-Syndrom** geprägt, um solche Patienten mit klinischen Merkmalen, die auf das APS hindeuten, die aber für aPL persistent negativ getestet werden, mit einzuschließen [4]. Das Profil solcher Patienten beinhaltet die Entwicklung von thrombotischen Ereignissen und/oder Schwangerschaftsmorbidität wie rezidivierendem Fetalverlust, häufig mit Manifestationen, die nicht zu den Kriterien für das APS zählen, wie Livedo reticularis oder Thrombozytopenie bei fehlenden konventionellen aPL.

Die Diagnose eines APS beruht hauptsächlich auf Laborbefunden, wenn der Nachweis von aPL maßgeblich ist. Es kann jedoch vorkommen, dass bei den

Routine-Screeningtests (aCL, Anti- β_2 -GPI und LA) einige Fälle von eigentlich seropositivem APS nicht auffallen, da andere, gegen unterschiedliche Phospholipide oder Protein-Kofaktoren (aPL, die nicht zu den Kriterien zählen) wie Prothrombin, Phosphatidylethanolamine, Annexin V und den Vimentin-Cardiolipin-Komplex gerichtete Antikörper nicht erfasst werden. Der größte Nachteil solcher Assays ist jedoch deren mangelnde Standardisierung.

2.3 Wie erhöhen Anti-Phospholipid-Antikörper das Risiko für eine vaskuläre Thrombose und Schwangerschaftsmorbidität beim APS?

β_2 -GPI wird als eines der Hauptzielantigene für aPL beschrieben [3] und spielt bei der Pathophysiologie des APS eine zentrale Rolle. Das β_2 -Glykoprotein I, ein in der Leber synthetisiertes Protein, zirkuliert in geschlossener Konformation im Plasma. Ausgelöst durch eine kleine Verletzung exprimieren Zellen an ihrer Oberfläche Phosphatidylserin, das an β_2 -GPI bindet, wodurch sich dessen Konformation von geschlossener zu gestreckter Struktur verändert. Die aPL binden an β_2 -GPI, sodass dieses Protein mit Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen interagieren kann. Dies führt zu einem prokoagulatorischen Zustand mit Auswirkungen auf das Gefäßsystem und die Plazenta durch die Aktivierung von Endothelzellen, Monozyten, Thrombozyten und der Komplementkaskade. Diese Mechanismen agieren oft in der Gegenwart von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei mehr als 50 % der Patienten mit APS vorkommen und das thrombotische Ereignis („Second Hit“) auslösen können [3].

Lupus-Antikoagulanz ist der stärkste Prädiktor von Merkmalen in Zusammenhang mit dem Antiphospholipid-Syndrom. Die Rolle von Anti-Cardiolipin-Antikörpern bei fehlendem Lupus-Antikoagulanz ist umstritten, ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt ist nicht assoziiert. Isoliert auftretende Anti- β_2 -GPI sind mit klinischen Manifestationen des APS schwach assoziiert. Ein Antiphospholipid-Antikörperprofil mit hohem Risiko beinhaltet die LA-Positivität, dreifache Positivität (LA + aCL + Anti- β_2 -GPI) oder isoliert auftretende persistent positive aCL in mittelhohen bis hohen Titern [1].

3 Anforderungen an den Hausarzt: Wer auf Antiphospholipid-Antikörper getestet werden sollte

Bei der Suche nach aPL sollte das Hauptaugenmerk auf Patienten mit einem thrombotischen Ereignis und/oder Schwangerschaftsmorbidität gelegt werden. Außerdem sollten auch Patienten mit SLE sorgfältig auf diese Autoantikörper getestet werden, da das gleichzeitige Vorliegen von SLE und aPL das Thromboserisiko erhöht.

Besonders wichtig bei der Diagnose von aPL ist die Bestätigung eines positiven Befundes nach 12 Wochen [4]. Vorher kann keine definitive Diagnose gestellt wer-

den. Antiphospholipid-Antikörper sind sehr eng mit verschiedenen Infektionen assoziiert. Eine bestehende Infektion beim Patienten muss daher ausgeschlossen werden, weshalb eine Wiederholung des Tests auf aPL zur Bestätigung des ersten positiven Befundes unbedingt erforderlich ist (siehe Abb. 1).

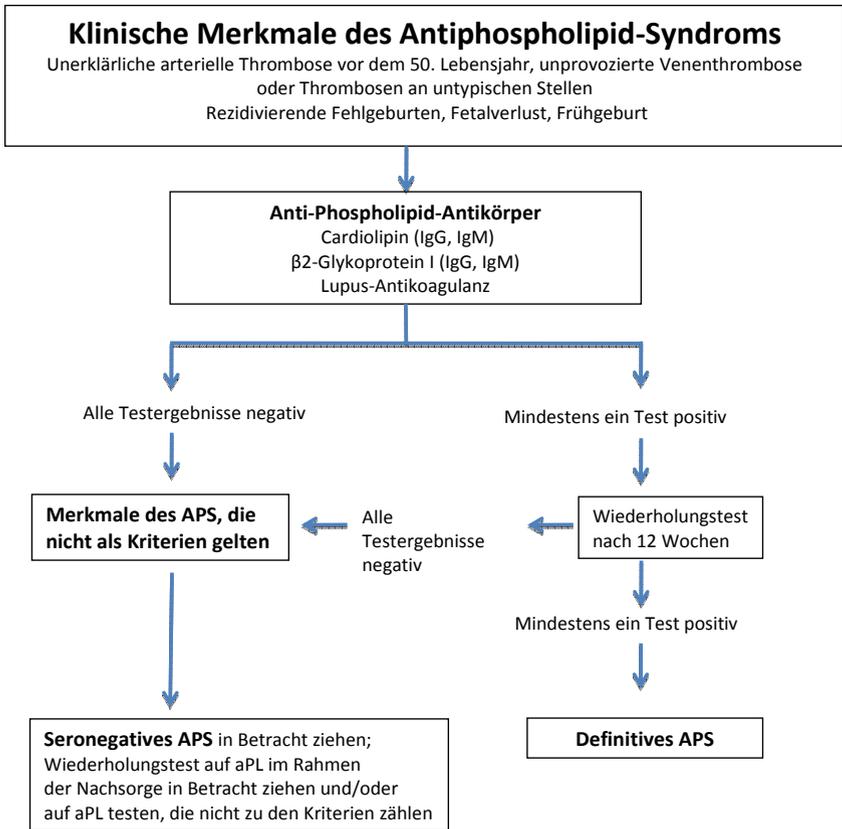


Abbildung 1. Algorithmus für die Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms.

4 Behandlung und Prognose

Die Behandlung des APS muss individuell an den klinischen Zustand des Patienten und dessen Vorgeschichte von thrombotischen Ereignissen und Schwangerschaftsmorbidität angepasst werden. Das Antiphospholipid-Antikörperprofil (hohes oder geringes Risiko), das gleichzeitige Vorliegen weiterer thrombotischer Risikofaktoren und eine möglicherweise zugrundeliegende Autoimmunerkrankung

Tabelle 2. Empfehlungen für die Prävention und Langzeitbehandlung von Thrombose bei aPL-positiven Patienten (nach Ruiz-Irastorza et al. [5]).

Träger von Antiphospholipid-Antikörpern

Bei allen Patienten mit einem Antiphospholipid-Antikörperprofil mit hohem serologischem Risiko* sollte eine strenge Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen. Thromboseprophylaxe mit den üblichen Dosen von niedermolekularem Heparin in Situationen mit hohem Risiko wie Operation, längerfristige Immobilisierung und Puerperium.

Primäre Thromboseprophylaxe bei aPL-positiven Patienten mit SLE

Diese Patienten sollten Hydroxychloroquin und niedrig dosiertes Aspirin erhalten.

Primäre Thromboseprophylaxe bei aPL-positiven Patienten ohne SLE

Langfristige primäre Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin bei Patienten mit einem Antiphospholipid-Antikörperprofil mit hohem Risiko*, insbesondere wenn zusätzliche thrombotische Risikofaktoren vorhanden sind.

Sekundäre Thromboseprophylaxe

- Patienten mit definitivem APS und einem ersten venösen Ereignis sollten eine orale Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 erhalten.
 - Patienten mit definitivem APS und arterieller Thrombose sollten mit Warfarin bei einer INR > 3,0 oder einer kombinierten Therapie mit Aggregationshemmern und Antikoagulanzen (INR 2,0–3,0) behandelt werden, wobei andere Optionen wie zum Beispiel eine Therapie nur mit Aggregationshemmern oder reiner Antikoagulation mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 in diesem Rahmen ebenso zulässig sind (mangelnder Konsens).
-

Dauer der Behandlung

- Patienten mit definitivem APS und Thrombose sollten eine dauerhafte antithrombotische Therapie erhalten.
 - Wenn ein erstes venöses Ereignis, ein Antiphospholipid-Antikörperprofil mit geringem Risiko** und ein bekannter transients beschleunigender Faktor vorliegen, kann die Antikoagulation auf 3 bis 6 Monate beschränkt werden.
-

* **Hohes Risiko:** LA-Positivität, dreifache Positivität (LA + aCL + Anti-β2-GPI) oder isoliert auftretende persistent positive aCL in mittelhohen bis hohen Titern.

** **Geringes Risiko:** isolierte, zeitweise positive aCL oder Anti-β2-GPI in niedrigen Titern.

sind die wichtigsten Variablen bei der Ausarbeitung eines Behandlungsschemas für Patienten mit APS (siehe Tabellen 2 und 3) [1, 5]. Vor der Verordnung einer Antikoagulation oder einer kombinierten Therapie mit Aggregationshemmern und Antikoagulanzen mit hoher Intensität sollte eine Einschätzung des Blutungsrisikos des

Tabelle 3. Üblicherweise empfohlene Behandlung des APS während der Schwangerschaft (nach Ruiz-Irastorza et al. [1]).

APS mit rezidivierenden Frühaborten (vor der 10. Schwangerschaftswoche), aber ohne vorausgegangene Thrombose

Nur niedrig dosiertes Aspirin (d. h. 100 mg/Tag) oder in Verbindung mit niedermolekularem Heparin (in der üblichen prophylaktischen Dosierung, d. h. Enoxaparin 40 mg/Tag).

APS mit Fetaltod (nach der 10. Schwangerschaftswoche) oder mit vorausgegangener Frühgeburt (vor der 34. Schwangerschaftswoche) aufgrund einer schweren Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz, aber ohne vorausgegangene Thrombose

Niedrig dosiertes Aspirin in Kombination mit niedermolekularem Heparin in der üblichen prophylaktischen Dosierung.

APS mit vorausgegangener Thrombose

Niedrig dosiertes Aspirin in Kombination mit niedermolekularem Heparin in der üblichen therapeutischen Dosierung (d. h. Enoxaparin 1,5 mg/kg/Tag)

Patienten erfolgen. Patienten ohne systemischen Lupus erythematoses mit einem ersten nicht-kardioembolischen zerebralen arteriellen Ereignis, einem Antiphospholipid-Antikörperprofil mit geringem Risiko und reversiblen Triggerfaktoren können individuell als Kandidaten für eine Behandlung mit Thrombozyten-Aggregationshemmern in Betracht gezogen werden.

Bei einer Kohorte von 1000 Patienten des „Euro-Phospholipid-Projekts“ lag die Gesamtsterblichkeitsrate während der 5-jährigen Nachsorgeperiode bei 5,3 %. Zusätzlich zu schweren thrombotischen Ereignissen (d. h. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder katastrophales Antiphospholipid-Syndrom) waren Infektionen und Hämorrhagien für ein Drittel der Todesfälle verantwortlich [2].

Über 70 % der Schwangeren mit APS gebären bei entsprechender Behandlung mit Aspirin und Heparin ein lebendiges und lebensfähiges Kind [1].

Bei Patienten mit CAPS ist eine engmaschige Überwachung und Behandlung, oft auf der Intensivstation, notwendig. Die Mortalitätsrate ist dank des Einsatzes von Vollantikoagulation, Kortikosteroiden, Plasmaaustausch und intravenösen Immunglobulinen als First-Line-Therapien gesunken [1, 2].

Literatur

- [1] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamastha MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet 2010; 376: 1498–509.
- [2] Cervera R, Boffa MC, Khamastha MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. Lupus 2009; 18: 889–93.
- [3] Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. J Intern Med 2011; 270: 110–22.

- [4] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
- [5] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a Task Force at the 13th International Congress of Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–18.