

M. Rehak<sup>1</sup> · M. Müller<sup>2</sup> · M. Scholz<sup>3</sup> · J. Wiercinska<sup>1</sup> · D. Niederwieser<sup>4</sup> · P. Wiedemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>2</sup> Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig

<sup>3</sup> Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig

<sup>4</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II - Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig

# Antiphospholipidsyndrom und retinale venöse Verschlüsse

## Metaanalyse publizierter Studien

**In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des Antiphospholipidsyndroms (APS) bei retinalen venösen Verschlüssen in mehreren Arbeiten untersucht. Etliche Studien konnten hierbei eine Korrelation zwischen den beiden Erkrankungen aufzeigen. Die Ergebnisse sind aber oft widersprüchlich. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Ergebnisse in Form einer Metaanalyse ausgewertet und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Behandlung der Patienten mit venösen retinalen Verschlüssen zusammengefasst.**

### Einleitung

Retinale venöse Verschlüsse sind nach der diabetischen Retinopathie die zweithäufigste gefäßbedingte Netzhauterkrankung. Sie werden nach ihrer Lokalisation in zwei Untergruppen unterteilt: Zentralvenenverschluss und Venenast-

verschluss. Die Pathogenese der Erkrankung erscheint sehr komplex und wurde bis jetzt noch nicht vollständig aufgeklärt [13]. Ein wichtiger Kausalfaktor scheint hierbei eine Dysfunktion der Gefäßwand darzustellen, welche überwiegend durch Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen und Hyperhomozysteinämie bedingt ist [7, 16, 18, 23].

Zusätzliche Risikofaktoren können durch ein Ungleichgewicht der plasmatischen Gerinnung verursacht sein (kurze Zusammenfassung der Gerinnungskaskade s. **Abb. 1**).

Dazu zählen die Aktivierung der prothrombotischen Faktoren (V, X, XII) oder die verminderte Aktivität der natürlich wirkenden antithrombotischen Faktoren Antithrombin (ATIII), Protein C (PC) und S (PS).

### Gerinnungskaskade

Zur Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt es durch den Kontakt von Thrombozyten mit negativ geladenen Oberflächen (endogenes System) oder durch den Kontakt von Blut mit Thromboplastin aus verletztem subendothelalem Gewebe (exogenes System). Bei beiden Mechanismen wird schließlich Faktor X (FX) zu „Faktor Xa“ aktiviert. Dieser wiederum spaltet Faktor II (Prothrom-

bin) zu Thrombin. Das enzymatisch aktive Thrombin ist für die Polymerisation von Fibrin und damit die Bildung des Thrombus verantwortlich. Diese prokoagulativen Prozesse sind physiologisch durch natürlich wirkende antithrombotische Faktoren (Antithrombin und Protein C mit seinem Kofaktor Protein S) gehemmt. Das aktivierte Protein C spaltet die aktivierten Faktoren Va und VIIIa in ihre inaktiven Formen (FVI und FVII) und verhindert damit die überschießende Gerinnungsreaktion. Mit dem Begriff „APC-Resistenz“ wird die Widerstandsfähigkeit des aktivierten Faktors Va gegenüber aktiviertem Protein C bezeichnet. Die häufigste Ursache dafür ist ein genetisch bedingter Strukturdefekt, der den Faktor V verändert – die sog. Faktor-V-Leiden-Mutation. Kalziumionen (Ca<sup>2+</sup>) und Phospholipide (PL) spielen bei vielen von den oben genannten Prozessen eine wichtige Rolle als Kofaktoren.

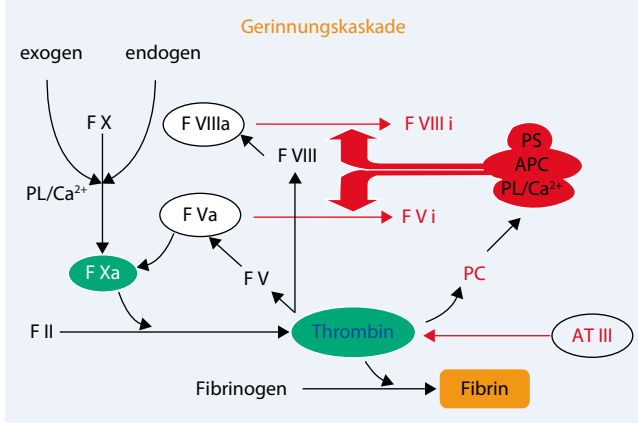
### Gerinnungsstörungen und retinale venöse Verschlüsse

Die Rolle von Störungen der plasmatischen Gerinnung in der Pathogenese der retinalen venösen Verschlüssen

Der Vortrag wurde auf der 105. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gehalten.

#### Infobox 1 Glossar

APS: Antiphospholipidsyndrom
APA: Antiphospholipid-Antikörper
ACA: Anticardiolipin-Antikörper
LA: Lupusantikoagulanzen
Anti-β <sub>2</sub> -GKI: Anti-β <sub>2</sub> -Glykoprotein-Antikörper
INR: International normalized ratio
IgG: Immunglobulin G
IgM: Immunglobulin M
RD: Risikodifferenz
KI: Konfidenzintervall



**Abb. 1** ◀ Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade. (Abkürzungen sind im Text erklärt)

wird kontrovers diskutiert. Es wurden in den vergangenen Jahren mehrere Studien publiziert, die zahlreiche prokoagulatorische Faktoren bei Patienten mit retinalen Gefäßverschlüssen untersuchten. Viel Aufmerksamkeit wurde der Faktor-V-Leiden-Mutation sowie einer verminderten Aktivität von Protein C, Protein S und Antithrombin geschenkt. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit retinalen Verschlüssen als potenzieller Risikofaktor das Vorhandensein eines APS untersucht. Für alle bisher durchgeführten Studien gilt jedoch, dass die publizierten Ergebnisse oft inkonsistent sind. Dies ist hauptsächlich darin begründet, dass plasmatische Gerinnungsstörungen in der Bevölkerung relativ selten auftreten und in ihrer klinischen Ausprägung stark variieren. Um verlässliche Ergebnisse zu bekommen, wird deshalb eine große Anzahl von Patienten und gesunden Kontrollpersonen benötigt [20].

### Antiphospholipid-Antikörper

Antiphospholipid-Antikörper (APA) sind eine heterogene Gruppe von Antikörpern, die direkt Phospholipide (wie z. B. Cardiolipin) binden oder gegen Phospholipid bindende Plasmaproteine (wie etwa  $\beta_2$ -Glykoprotein) gerichtet sind [35].

Eine Gruppe der APA die als Lupusantikoagulanz (LA) bezeichnet wird, kann die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen *in vitro* stören. Dies äußert sich in einem scheinbar antikoagulatorischen Effekt, der sich durch eine Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) manifestiert. Im Gegensatz zu dieser *in vitro*-Hypokoagulation verursachen LA *in vivo* jedoch durch Interaktionen mit

einzelnen Gerinnungsfaktoren sowie einer Aktivierung von Thrombozyten und inflammatorischen Mediatoren eine Hyperkoagulation mit Thromboseneigung [26].

APA können bei bis zu 10% der gesunden Normalbevölkerung in Form von Lupusantikoagulanz (LA), Anticardiolipin-Antikörper (ACA) oder Anti- $\beta_2$ -Glykoprotein-Antikörper (Anti- $\beta_2$ -GKI) gefunden werden. Eine persistierende, wiederholt bestätigte APA-Positivität ist aber in der Normalbevölkerung sehr selten (in weniger als 2% der Bevölkerung) [25]. Eine vergleichbare Prävalenz fand sich auch in der gesunden Population von Schwangeren [26, 37]. Eine höhere Prävalenz wird bei Patienten mit nachgewiesenen Thrombosen (4–20%), Vorliegen einer Autoimmunerkrankung (u. a. systemischer Lupus erythematodes 15–50% oder Sjögren-Syndrom 40%) und bei habituellen Aborten (um 15%) berichtet [3, 34, 37].

Eine einmalig gefundene Positivität für APA hat für den Patienten mit stattgehabter Thrombose zunächst keine therapeutische Konsequenz. Diese ergibt sich erst mit Erfüllen von Kriterien für das APS [35, 36].

### Antiphospholipidsyndrom

Für die Diagnose eines APS wird nach den aktuell gültigen Leitlinien das Vorhandensein eines klinischen Ereignisses (Gefäßverschluss, Schwangerschaftsmorbidität) sowie der positive Nachweis von LA oder ACA (IgG oder IgM) oder der Anti- $\beta_2$ -GKI-Antikörper (IgG oder IgM) im Abstand von mindestens 12 Wochen gefordert (■ **Tab. 1**; [31]). Da unter einem klinischen Ereignis eine Thrombo-

se in jedem Gewebe oder Organ verstanden wird, erfüllen auch Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen dieses Kriterium. Durch die anatomischen Besonderheiten der retinalen Verschlüsse und die nicht vollständig geklärte Ätiologie kann darüber diskutiert werden, ob die Thrombose der retinalen Gefäße zu den klinischen Kriterien gezählt werden sollte. Diese Frage ist bis jetzt nicht geklärt. In vielen publizierten Arbeiten werden retinale Verschlüsse als ein thrombotisches Ereignis bezeichnet und zu den klinischen Kriterien des APS gezählt [12, 33, 38].

Aufgrund der Assoziation mit systemischen Autoimmunerkrankungen und dem Vorliegen von gehäuften Aborten wird das APS häufig als Erkrankung junger Frauen angesehen. Dagegen spricht, dass ein APS alters- und geschlechtsunabhängig als Ursache für thrombotische Ereignisse infrage kommt. Dies kann dabei venöse wie auch arterielle Gefäßverschlüsse (Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Verschlüsse) betreffen [21].

Die häufigste klinische Manifestation bei Patienten mit APS (32%) ist eine tiefe venöse Thrombose, z. B. der Beinvenen, seltener der Vv. cava inferior, iliofemorales, renalis oder der Pfortader [25].

### Thromboserisiko und Therapie der Patienten mit APS

Der Nachweis von APA in Populationen ohne anamnestisch bekannte Thrombose geht mit einem niedrigen Thromboserisiko einher (weniger als 1% pro Jahr) [35]. Dagegen steigt das Risiko für ein Thromboserezidiv bei Patienten mit APS und mit einer positiven Thromboseanamnese auf 10% im ersten Jahr und über 50% in 5 Jahren nach stattgehabter Thrombose an [25].

Bei der Behandlung von Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen aufgrund eines APS wird eine initiale Therapie mit niedermolekularem Heparin sowie eine nachfolgende Behandlung mit Cumarinderivaten mit einem INR-Zielwert (International Normalized Ratio) von 2,0–3,0 empfohlen [35]. In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten unter einer solchen Therapie eine Reduktion des Thromboserezidivrisikos von 80–90% gegenüber placebobehandelten Patienten

zeigen [32]. Die optimale Dauer der Antikoagulation ist zurzeit nicht ausreichend geklärt [17]. Aufgrund von Hinweisen, dass nach Unterbrechung der oralen Antikoagulation das Risiko für eine erneute Thrombose deutlich erhöht ist, wird von einigen Autoren eine zeitlich unbegrenzte Aufrechterhaltung der Antikoagulation empfohlen [8].

Für die Antikoagulation bei Patienten mit einer Thrombose der retinalen Gefäße im Rahmen eines APS liegen zurzeit keine Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien vor.

### APS und retinale venöse Verschlüsse

In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen den retinalen venösen Verschlüssen und dem Nachweis von APA gezeigt [1, 2, 5, 9, 10, 15, 24]. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang nicht aufweisen [14, 30]. Nur wenige der bis jetzt publizierten Arbeiten haben ein prospektives kontrolliertes Design [1, 9, 22, 27, 28]. Die widersprüchlichen Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien führen zu uneinheitlichen Empfehlungen, ob das Vorhandensein eines APA bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen untersucht werden sollte. Die wichtigsten Gründe für die widersprüchlichen Resultate der publizierten Studien sind die in vielen Arbeiten nur einmalig durchgeführte Bestimmung der APA und die geringe Anzahl der untersuchten Patienten und Kontrollen, sodass die statistisch relevante Power nicht erreicht wird. Es wurde gezeigt, dass bei vielen Patienten bei der wiederholten APA-Untersuchung die ursprünglich gefundene Positivität nicht bestätigt wird [4, 25]. Deswegen ist eine Kontrolluntersuchung der APA nach mindestens 12 Wochen unbedingt erforderlich.

In vorliegender Metaanalyse wurden die vorhandenen kontrollierten Studien, in denen eine wiederholte APA-Untersuchung erfolgte, statistisch ausgewertet.

### Metaanalyse

Für die Metaanalyse wurde eine Literaturrecherche im Onlinekatalog der amerikanischen National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) und der On-

Ophthalmologe 2008 DOI 10.1007/s00347-008-1811-2  
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Rehak · M. Müller · M. Scholz · J. Wiercinska · D. Niederwieser · P. Wiedemann  
**Antiphospholipidsyndrom und retinale venöse Verschlüsse.  
Metaanalyse publizierter Studien**

#### Zusammenfassung

Der Anteil des Antiphospholipidsyndroms (APS) an der Pathogenese von retinalen venösen Verschlüssen wird seit Jahren diskutiert. Einzelne Studien hierzu erbrachten oft widersprüchliche Ergebnisse, weil die meisten Studien kein kontrolliertes Design hatten und die Fallzahlen klein waren. In der vorliegenden Arbeit führten wir eine Metaanalyse durch, die alle bis jetzt publizierten Studien einschließt, welche den diagnostischen Kriterien für APS entsprechen. Hierzu wurde eine Literaturrecherche bis einschließlich Juli 2007 durchgeführt. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen, dass die Prävalenz des APS bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher ist. Die Patienten mit einem APS werden wegen des deutlich erhöhten Risikos eines Thromboserezidivs antikoaguliert. Daher

scheint nach jetzigem Wissen ein APS-Screening für alle Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen und im Falle einer APS-Positivität die Durchführung einer Antikoagulation sinnvoll zu sein. Für Patienten mit einem retinalen venösen Verschluss in Rahmen eines APS liegen zurzeit bezüglich der Rezidivrate einer Thrombose keine Daten vor. Deswegen muss eine prospektive randomisierte Studie durchgeführt werden, die den Nutzen der antikoagulativen Therapie bei diesen Patienten untersucht. Erst danach kann eine endgültige Empfehlung für die klinische Behandlung gegeben werden.

#### Schlüsselwörter

Antiphospholipidsyndrom · Retinale venöse Verschlüsse · Metaanalyse · Prävalenz · Antikoagulation

### Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion. Meta-analysis of Published Studies

#### Abstract

The role of antiphospholipid syndrome (APS) in the pathogenesis of retinal vein occlusion has been discussed for several years. Conflicting results of the published studies are caused by small numbers of investigated patients and lack of control groups. We performed a meta-analysis of all case-control studies published up to July 2007 that investigated the prevalence of APS according to current diagnostic criteria for this syndrome.

The results of meta-analysis show a significantly higher prevalence of APS in patients with retinal vein occlusion compared with controls. Patients with APS are treated with anticoagulants to reduce the risk of re-

currence of thrombosis. Therefore, screening for APS seems to be indicated in all patients with retinal vein occlusion, and, in the case of a positive result, initiation of anticoagulation. For patients with retinal vein occlusion with APS, no data are currently available regarding the recurrence of thrombosis. To give a clear recommendation, a prospective randomized study is required to investigate the benefit of anticoagulation.

#### Keywords

Antiphospholipid syndrome · Retinal vein occlusion · Prevalence · Meta-analysis · Anticoagulation

**Tab. 1** Kriterien für das Antiphospholipid Syndrom nach Miyakis et al. [31]

Klinische Kriterien	Laborkriterien – Nachweis von:
<b>1. Gefäßverschluss</b> Ein oder mehr Ereignisse mit gesicherter venöser oder arterieller Thrombose oder Thrombose kleiner Gefäße in jedem Gewebe oder Organ	1. LA im Plasma in 2 oder mehr Untersuchungen in einem Zeitabstand von wenigstens 12 Wochen
<b>2. Schwangerschaftsmorbidität</b> Mindestens 3 ungeklärte spontane Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche Ein oder mehr ungeklärte Todesfälle eines morphologisch normalen Feten während oder nach der 10. Schwangerschaftswoche Eine oder mehrere vorzeitige Entbindungen eines morphologisch normalen Neonaten während oder nach der 34. SSW aufgrund Eklampsie oder schwerer Präeklampsie Zeichen einer Plazentainsuffizienz	2. ACA (IgG- oder IgM) im Serum oder Plasma in 2 oder mehr Untersuchungen in einem Zeitabstand von wenigstens 12 Wochen 3. Anti- $\beta$ 2-GKI-Antikörper in Serum oder Plasma in 2 oder mehr Untersuchungen in einem Zeitabstand von wenigstens 12 Wochen

LA: Lupusantikoagulanz; ACA: Anticardiolipin-Antikörper; Anti- $\beta$ 2-GKI: Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein.

linedatenbank Ovid (<http://gateway.ovid.com>) bis einschließlich Juli 2007 durchgeführt. Es wurde nach folgenden Suchbegriffe und deren Kombination gesucht: retinal vein occlusion, retinal thrombosis, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulans, hypercoagulable states. Außerdem erfolgte eine Zusatzrecherche nach den Artikeln, die in den online verfügbaren Arbeiten zitiert wurden.

Nur Fall-Kontroll-Studien, die über die Prävalenz des APS in Patienten mit venösen retinalen Verschlüssen berichten, wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Weiter wurde eine Metaanalyse für einzelne konkrete Antikörper (ACA und LA) durchgeführt. Um die Duplizität der Daten zu vermeiden, wurden nur die neuesten und aktualisierten Ergebnisse einzelner publizierter Studien ausgewertet.

### Statistische Analyse

Risikodifferenzen (RD) und entsprechende 95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden für jede einzelne eingeschlossene Studie und jeden ausgewerteten Faktor analysiert und in „forest plots“ präsentiert. Risikodifferenzen größer als 0 bedeuten dabei eine erhöhte Prävalenz des analysierten Faktors in der Gruppe der Patienten mit RVO im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Der kombinierte Effekt aller Studien (Metaeffekt) wurde mittels Fixed-Effects-Modellen bzw. im Falle signifikanter Inhomogenitäten (Cochrane-Q-Test) zwischen den Studien mittels Random-Effects-Modellen berech-

net. Die Robustheit der Ergebnisse wurde durch das Weglassen einzelner Studien überprüft („jackknife“). Dabei wurde gefordert, dass signifikante Resultate der Metaanalyse auch nach dem Weglassen einzelner Studien signifikant bleiben. Zusätzlich wurde ein möglicher Publikationsbias durch „funnel plots“ (nicht gezeigt) und Egger's Test evaluiert. Alle Berechnungen wurden mittels der statistischen Software R (Paket „meta“) durchgeführt ([19]; [www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

### Ergebnisse

Die durchgeführte Literaturrecherche identifizierte insgesamt 64 Arbeiten, die den Suchkriterien entsprechen. Davon waren 14 Übersichtsarbeiten, in 27 Fällen handelte es sich um Kasuistiken, und 9 Arbeiten hatten kein Kontrollkollektiv. Es wurde eine Doppelpublikation gefunden.

Durch die Literaturrecherche wurden 14 Studien mit einem kontrollierten Design gefunden. In der Metaanalyse wurden nur Arbeiten analysiert, die über wiederholt bestätigte APA-Positivität in der Patienten- und Kontrollgruppe berichten. In einer Arbeit [4] wurden die APA nur bei Patienten mit retinalen Verschlüssen ohne „allgemeinen Risikofaktoren“ untersucht. Wegen der starken Selektion der untersuchten Patienten konnte diese Arbeit in die Metaanalyse nicht eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 7 geeignete Studien identifiziert (■ **Tab. 2**) und in der Metaanalyse ausgewertet. Die Patienten mit arteriellen Verschlüssen oder einer bekannten Vaskulitis wurden aus der Metaanalyse ausgeschlossen.

### Prävalenz des Antiphospholipidsyndroms

Von den 7 genannten Studien konnten 2 [28, 29] in diesen Teil der Metaanalyse nicht eingeschlossen werden. Diese Studien geben die Prävalenz der ACA und LA an, aus den Arbeiten ist aber nicht klar, ob einige von den APA-positiven Patienten nicht bezüglich beider Antikörper positiv waren. Insgesamt wurden in 5 Studien 217 Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen und 376 Kontrollprobanden eingeschlossen (■ **Tab. 3**). Eine wiederholte Positivität für ACA oder LA wurde bei 38 Patienten und bei 11 Kontrollprobanden diagnostiziert. Die Metaanalyse (■ **Abb. 2**) zeigte zwischen beiden Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied [RD=14,6%;  $p=0,0025$ ; 95%-KI (5,1%; 24,1%); Random-Effects-Modell]. Das Resultat ist robust gegen „jackknife“, und es wurde kein Publikationsbias gefunden (Egger's Test  $p=0,98$ ). Es zeigte sich jedoch eine starke Inhomogenität zwischen den Studien, welche insbesondere durch die Studie von Glacet-Bernard et al. [14] verursacht wird.

### Analyse der Prävalenz der ACA und LA

In die Metaanalyse wurden 4 Studien, die über die Prävalenz der ACA und LA berichten, eingeschlossen (■ **Tab. 4**). Es wurden insgesamt 149 Patienten und 239 Kontrollprobanden analysiert.

Eine Positivität für ACA wurde bei 27 Patienten und 10 Kontrollen gefunden (■ **Abb. 3**). Das Fixed-Effects-Modell zeigt einen signifikanten Effekt, RD=7,3%

**Tab. 2** Übersicht der Studien, die in die Metaanalyse eingeschlossen wurden

Studie	Patienten insgesamt	Patienten mit ZVV	Patienten mit VAV	Patienten mit arteriellen Verschlüssen (RAO)	Patienten mit Vaskulitis	In der Metaanalyse analysierte Patienten	Kontrollen insgesamt
Abu El-Asrar et al. [1]	57	35	22	–	–	57	74
Adamczuk et al. [2]	37	37	–	–	–	37	144
Cobo-Soriano et al. [9]	40	8	18	8 (+2 mit Kombination RVO und RAO)	4	26	40
Glacet-Bernard et al. [14]	75	44	24	2	5	68	38
Maaroufi [27]	33	29	4	–	29	80	
Marcucci et al. 2001 [28]	100	100	–	–	–	100	100
Marcucci et al. 2003[29]	55	26	29	–	–	55	61

ZVV: Zentralvenenverschluss; VAV: Venenastverschluss.

**Tab. 3** Prävalenz des Antiphospholipid Syndroms-Überzicht der analysierten Studien

Studie	Patienten insgesamt	Patienten mit APS	Kontrollen insgesamt	Kontrollen mit Positivität für ACA oder LA
Abu El-Asrar et al. [1]	57	15	74	3
Adamczuk et al. [2]	37	5	144	3
Cobo-Soriano et al. [9]	26	3	40	0
Glacet-Bernard et al. [14]	68	4	38	1
Maaroufi et al. [27]	29	11	80	4

**Tab. 4** Prävalenz der ACA und LA. Übersicht der analysierten Studien

Studie	Patienten insgesamt	Patienten mit ACA	Patienten mit LA	Kontrollen insgesamt	Kontrollen mit ACA	Kontrollen mit LA
Cobo-Soriano et al. [9]	26	3	0	40	0	0
Glacet-Bernard et al. [14]	68	3	1	38	1	0
Marcucci et al. [28]	100	10	2	100	5	0
Marcucci et al. [29]	55	11	5	61	4	0

[95%-KI (2,5%; 12,0%);  $p=0,003$ ]. Das Ergebnis ist robust gegen „jackknife“ trotz der geringen Zahl an Studien. Es wurden kein Publikationsbias (Egger's Test  $p=0,6$ ) und keine signifikante Inhomogenität gefunden.

Ein positiver Befund bezüglich LA wurde bei 8 Patienten und 0 Kontrollprobanden gefunden (■ **Abb. 4**). Das Fixed-Effects-Modell zeigt einen signifikanten Effekt,  $RD=3,4\%$  [95%-KI (1,1%; 5,6%);  $p=0,0036$ ]. Der Effekt ist aber nicht robust gegen Jackknife und beruht fast ausschließlich auf der Studie von Marcucci et al. [29]. Es wurden kein Publikationsbias (Egger's Test  $p=0,89$ ) und keine signifikante Inhomogenität gefunden.

## Interpretation der Ergebnisse

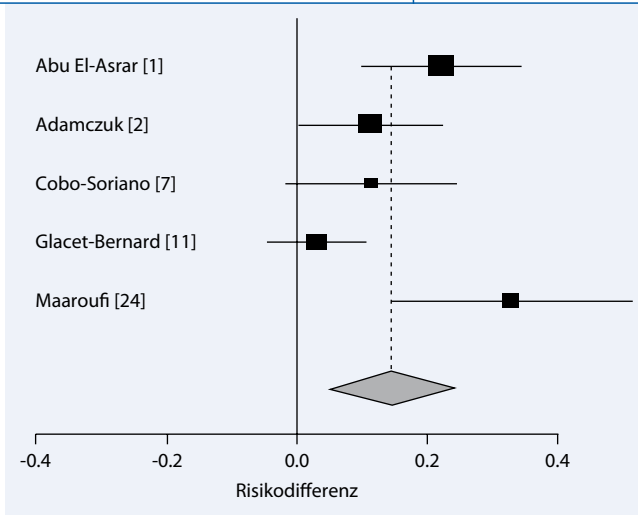
In der vorliegenden Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Prävalenz der APA bei Patienten mit retinalen Verschlüssen signifikant höher als bei den Kontrollprobanden ist. Der Definition des APS entsprechend können die Kontrollprobanden kein APS haben, da bei ihnen kein klinisches Ereignis vorliegt.

Es wurde eine Power-Analyse durchgeführt, um die benötigten Patientenzahlen zur Aufdeckung des gefundenen Metaeffekts zu bestimmen. Die Analyse zeigte, dass in einer einzelnen Studie ca. 120 Fälle und Kontrollen benötigt werden, um eine Power von 95% zu erreichen. Da keine einzelne der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien diese Fallzahlen erreichte, konnte nur im Rahmen die-

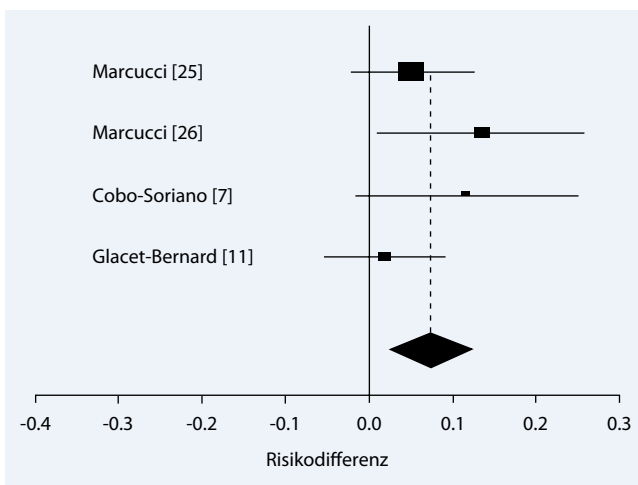
ser Metaanalyse eine ausreichende Power durch den Einschluss von insgesamt 217 Patienten und 376 Kontrollen sichergestellt werden.

Für die Diagnose des APS muss als Laborkriterium Positivität bei mindestens 1 von 3 Antikörpern (ACA, LA oder Anti- $\beta_2$ -GKI-Antikörper) nachgewiesen werden. Die Prävalenz der Anti- $\beta_2$ -GKI-Antikörper konnte in unserer Metaanalyse nicht untersucht werden, da zurzeit keine Studie vorliegt, die entsprechende Daten präsentiert.

Ob ACA oder LA bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen eine wichtigere Rolle spielen, sollte als Zusatzfrage in Rahmen der durchgeführten Metaanalyse beantwortet werden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Prävalenz der beiden Antikörpergruppen bei diesen Pati-



**Abb. 2** ◀ Random-Effects-Modell: „forest plot“ mit Studien, die die Prävalenz des APS untersuchten. Präsentiert sind die Risikodifferenzen und deren 95%-Konfidenzintervalle für einzelne Studien und für die Metaanalyse



**Abb. 3** ◀ Fixed-Effect-Modell: „forest plot“ mit Studien, die die Prävalenz der ACA untersuchten. Präsentiert sind die Risikodifferenzen und deren 95%-Konfidenzintervalle für einzelne Studien und für die Metaanalyse

enten signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe. Für ACA beruhte der Effekt jedoch fast ausschließlich auf einer Studie [29], was als unzureichende Evidenz gewertet wurde. Um die gefundenen Metaeffekte für ACA und LA im Rahmen einer einzigen Studie mit 95% Power nachweisen zu können, würde man jeweils ca. 350 Fälle und Kontrollen benötigen. Selbst im Rahmen dieser Metaanalyse wurden diese Fallzahlen nicht erreicht. Deshalb sind die Ergebnisse für ACA und LA mit Vorsicht zu interpretieren.

### Limitationen der Metaanalyse

Das mögliche retrospektive Design der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien und der Aufbau der jeweiligen Kontrollgruppen sind die größten Limitationen der vorliegenden Metaanalyse. Eine ideale Kontrollgruppe sollte Patienten beinhalten, die bezüglich Geschlecht, Alter

und weiteren allgemeinen Risikofaktoren der Patientengruppe angepasst sind. Jede Vorselektion der Kontrollprobanden (wie z. B. Probanden ohne Thrombose in der Anamnese, gesunde Blutspender usw.) weicht von diesem Prinzip ab und kann damit die Ergebnisse der einzelnen Studien verfälschen. Dadurch entstehende Verzerrungen können sich auf die Ergebnisse der Metaanalyse auswirken. Eine potenzielle Limitation jeder Metaanalyse ist ein möglicher Publikationsbias. Mittels Egger's Test konnte in unserer Metaanalyse jedoch kein Hinweis auf einen Publikationsbias gefunden werden.

### Screening von APS bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen

Zurzeit ist die Rolle des APS in der Pathogenese der retinalen venösen Verschlüssen nicht geklärt. Unsere Metaanalyse zeigte,

dass die Prävalenz der APA bei den Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen signifikant höher als bei den Kontrollprobanden ist. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Janssen et al. [20]. Die Resultate ihrer Arbeit sind aber limitiert durch die nicht vollständig durchgeführte Literaturrecherche. Fast alle einzelnen Studien, die den Zusammenhang zwischen APA und retinalen Verschlüssen zeigten, empfehlen ein Screening von APA bei diesen Patienten. Hier möchten wir auf zwei Aspekte hinweisen.

Zuerst muss klar zwischen dem APS und einer Positivität für APA unterschieden werden. Nur das APS, das entsprechend aktuellen Kriterien diagnostiziert wurde (▣ Tab. 1), hat heutzutage eine klinische Relevanz. Deswegen wurden in der vorliegenden Metaanalyse nur die Studien ausgewertet, die die Patienten nach gültigen APS-Kriterien untersuchten.

Der zweite Aspekt betrifft die klinische Relevanz einer Screening-Untersuchung von APS. Jede Laboruntersuchung soll eine therapeutische oder prognostische Konsequenz haben. Bei fehlender Konsequenz scheint die Durchführung einer Untersuchung nicht sinnvoll zu sein. Ein Screening auf APS gehört heutzutage bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose zur klinischen Routine. Das Ergebnis dieser Untersuchung entscheidet über die Dauer der antikoagulativen Therapie. Patienten mit einer APS-Positivität werden, um ein deutlich erhöhtes Risiko eines Thromboserezidives zu reduzieren, zeitlich unbegrenzt antikoaguliert. Dadurch ist das Screening des APS bei Patienten mit Beinvenenthrombose begründet.

Die klinische Interpretation der Ergebnisse unserer Metaanalyse ist durch viele bis jetzt nicht geklärte Fragen nicht einfach. Die erste grundsätzliche Frage ist, ob ein retinaler venöser Verschluss eine Thrombose im Sinne eines klinischen Kriteriums des APS ist. Die retinalen Verschlüsse werden auch als Thrombose in atypischer Lokalisation bezeichnet [6], und bis jetzt wurde in keiner Arbeit gezeigt, dass sie *nicht* zu den klinischen Kriterien des APS gehören. Auf der anderen Seite ist es vorstellbar, dass die retinalen Verschlüsse durch ihre komplexe Pathogenese nicht zu diesen klinischen Kriterien gehören.

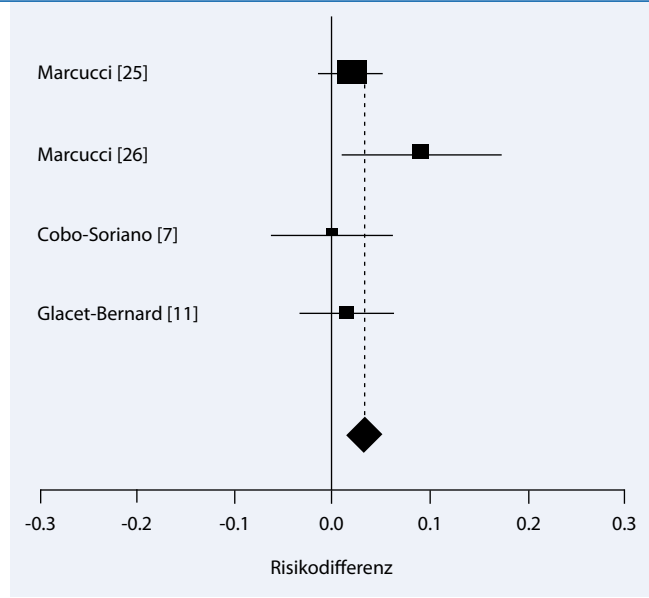
Eine weitere offene Frage ist die Behandlung der Patienten mit nachgewiesenem APS. Da zurzeit keine Daten über den Nutzen der Antikoagulation für die Visusprognose der APS-positiven Patienten mit retinalen Verschlüssen vorliegen [11], dient die Antikoagulation nur zur Minderung des Risikos eines Thromboserezidivs. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich das Risiko eines Thromboserezidivs bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen von dem bei Patienten mit stattgehabter Thrombose in anderer Lokalisation unterscheidet. Dies scheint durch die anatomische Besonderheiten der retinalen Gefäße und die multifaktoriell bedingte Ätiologie der retinalen venösen Verschlüsse möglich zu sein. Für Patienten mit retinalen Verschlüssen, bei denen ein APS vorliegt, wurde bis jetzt das Risiko einer Rethrombose in anderen Lokalisationen nicht evaluiert. Pacca-lin et al. [33] behandelten 9 Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen mit Aspirin (160 mg/Tag) und beobachteten keine Rethrombose in einem Zeitraum von 26,1 Monaten. Der Nutzen der Antikoagulation bzw. Antiaggregation muss in einer randomisierten kontrollierten Studie geklärt werden.

Die vorliegende Metaanalyse konnte wegen fehlender Daten die Prävalenz des APS bei den jüngeren Patienten mit retinalen Verschlüssen oder bei den Patienten ohne allgemeine Risikofaktoren nicht analysieren. Mehrere Autoren empfehlen ein Screening für APS nur in diesen Untergruppen von Patienten mit retinalen Verschlüssen [4]. Eine solche Empfehlung lässt sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse allerdings nicht ableiten, denn es wurde eine höhere Prävalenz bei allen Patientengruppen gezeigt.

## Fazit für Praxis

Die vorliegende Metaanalyse hat klar gezeigt, dass die Prävalenz der APA bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen signifikant höher ist als in der Kontrollpopulation. Die Diagnose des APS wird nach zurzeit gültigen Kriterien bei einer gesicherten Thrombose in jedem Gewebe oder Organ und einer wiederholt nachgewiesenen APA-Positivität gestellt. Ob die retinalen venösen

**Abb. 4** ▶ Fixed-Effect-Modell: „forest plot“ mit Studien, die die Prävalenz von LA untersuchten. Präsentiert sind die Risikodifferenzen und deren 95%-Konfidenzintervalle für einzelne Studien und für die Metaanalyse



Verschlüsse als eine Thrombose in diesem Sinne gelten, wird diskutiert. Zurzeit liegt aber keine Studie vor, die zeigt, dass die retinale Thrombose kein klinisches Kriterium für APS ist.

APS-Patienten werden antikoagulatив behandelt. Ob sich Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen, bei denen ein APS diagnostiziert wird (retinale Thrombose plus wiederholte APA-Positivität) bezüglich des Risikos eines Thromboserezidivs von den Patienten mit einer Thrombose in anderer Lokalisation unterscheiden, wurde bis jetzt nicht untersucht.

Die Ergebnisse unserer Studie fordern die Durchführung einer prospektiven, kontrollierten randomisierten Studie. In dieser muss die Rezidivrate einer Thrombose bei unbehandelten Patienten und der Nutzen einer Antikoagulation bei Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen im Rahmen eines APS geklärt werden.

Ein APS kann zu einer lebensbedrohlichen Rethrombose führen. Bis es nicht geklärt ist, ob ein retinaler Verschluss als klinisches Kriterium für APS gilt, sollte im Betracht auf die Ergebnisse der Metaanalyse ein Ausschluss des APS bei allen Patienten mit retinalen venösen Verschlüssen entsprechend der gültigen diagnostischen Kriterien empfohlen werden. Im Falle einer APS-Positivität ist die weitere Betreuung in Zusammenarbeit mit einem Hämatologen sinnvoll. Weitere Studien sind erforderlich, um die Auswirkung auf Prognose und erhöhtes Vor-

kommen von thrombembolischen Komplikationen in anderer Lokalisation zu quantifizieren.

## Korrespondenzadresse

**Dr. M. Rehak**

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde,  
Universitätsklinikum Leipzig  
Liebigstraße 10–14, 04103 Leipzig  
matus.rehak@medizin.uni-leipzig.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Abu El-Asrar AM, Abdel Gader AG, Al-Amro S et al. (1998) Hypercoagulable states in patients with retinal venous occlusion. *Doc Ophthalmol* 95: 133–143
2. Adamczuk YP, Iglesias Varela ML, Martinuzzo ME et al. (2002) Central retinal vein occlusion and thrombophilia risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 13: 623–626
3. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al. (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 151: 933–938
4. Bashshur ZF, Taher A, Masri AF et al. (2003) Anticardiolipin antibodies in patients with retinal vein occlusion and no risk factors: a prospective study. *Retina* 23: 486–490
5. Bertram B, Haase G, Remky A et al. (1994) Anticardiolipin antibodies in vascular occlusions of the eye. *Ophthalmologie* 91: 768–771
6. Bombeli T, Basic A, Fehr J (2002) Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 70: 126–132
7. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S (2003) Meta-analysis of plasma homocysteine, serum folate, serum vitamin B(12), and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 136: 1136–1150

8. Cervera R, Piette JC, Font J et al. Euro-Phospholipid Project Group (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46: 1019–1027
9. Cobo-Soriano R, Sanchez-Ramon S, Aparicio MJ (1999) Antiphospholipid antibodies and retinal thrombosis in patients without risk factors: a prospective case-control study. *Am J Ophthalmol* 128: 725–732
10. Coniglio M, Platania A, Di Nucci GD et al. (1996) Antiphospholipid-protein antibodies are not an uncommon feature in retinal venous occlusions. *Thromb Res* 83: 183–188
11. Dithmar S (2007) Therapy of retinal venous vascular occlusions. *Ophthalmologie* 104: 278
12. Durrani OM, Gordon C, Murray PI (2002) Primary anti-phospholipid antibody syndrome (APS). *Surv Ophthalmol* 47: 215–238
13. Feltgen N, Agostini H, Hansen L (2007) Surgical treatments for retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 104: 279–284
14. Glacet-Bernard A, Bayani N, Chretien P et al. (1994) Antiphospholipid antibodies in retinal vascular occlusions. A prospective study of 75 patients. *Arch Ophthalmol* 112: 790–795
15. Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L et al. (1999) Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 117: 43–49
16. Gumus K, Kadayifcilar S, Eldem B et al. (2006) Is elevated level of soluble endothelial protein C receptor a new risk factor for retinal vein occlusion? *Clin Experiment Ophthalmol* 34: 305–311
17. Hanly JG (2003) Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ* 168: 1675–1682
18. Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ et al. (2001) Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 131: 61–77
19. Ihaka R, Gentleman RR (1996) A language for data analysis and graphics. *J Comput Graph Stat* 5: 299–314
20. Janssen MC, Heijer M den, Cruysberg JR et al. (2005) Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 93: 1021–1026
21. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. (1995) The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332: 993–997
22. Koren-Michowitz M, Eting E, Rahimi-Levene N et al. (2005) Protein Z levels and central retinal vein or artery occlusion. *Eur J Haematol* 75: 401–405
23. Koizumi H, Ferrara DC, Brue C et al. (2007) Central retinal vein occlusion case-control study. *Am J Ophthalmol* 144: 858–863
24. Lahey JM, Tunç M, Kearney J et al. (2002) Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology* 109: 126–131
25. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW (2006) Management of antiphospholipid antibody syndrome. *JAMA* 295: 1050–1057
26. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF et al. (1989) The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 161: 369–373
27. Maaroufi RM, Hamdi R, Jmili N et al. (2004) Antiphospholipid syndrome and retinal vein occlusion in adults. *East Mediterr Health J* 10: 627–632
28. Marcucci R, Bertini L, Giusti B et al. (2001) Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 86: 772–776
29. Marcucci R, Giusti B, Betti I et al. (2003) Genetic determinants of fasting and post-methionine hyperhomocysteinemia in patients with retinal vein occlusion. *Thromb Res* 110: 7–12
30. Merry P, Acheson JF, Asherson RA et al. (1988) Management of retinal vein occlusion. *Br Med J* 296: 294
31. Miyakis A, Lockshin MD, Atsumi T et al. (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295–306
32. Ost D, Trepper J, Mihara H et al. (2005) Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 294: 706–715
33. Paccalin M, Manic H, Bouche G et al. (2006) Antiphospholipid syndrome in patients with retinal venous occlusion. *Thromb Res* 117: 365–369
34. Robertson B, Greaves M (2006) Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 20: 201–212
35. Schuchmann S, Dörner T (2007) Antiphospholipid syndrome 2007. Current aspects of laboratory diagnostics and their therapeutic consequences. *Z Rheumatol* 66: 198–205
36. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al. (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 42: 1309–1311
37. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K (1995) Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 86: 555–559
38. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E (2007) Looking into the eyes of patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 32: 192–197