

Therapie des Antiphospholipid-Syndroms (APS) mit DOAKs
Stellungnahme der wissenschaftlichen Fachgesellschaften GTH, DGA,
DGP sowie von BDDH und Deutscher Gefäßliga und des Aktionsbündnis
Thrombose zum Rote Hand Brief vom 23.05.2019

R. Bauersachs^{1,2}, S. Schellong³, M. Stücker⁴, J. Oldenburg⁵, C. Kalka⁶, U. Scholz⁷, E. Lindhoff-Last⁸

1 Klinik für Gefäßmedizin - Angiologie, Klinikum Darmstadt GmbH

2 Center of Thrombosis and Hemostasis, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

3 Städtisches Klinikum Dresden, Medizinische Klinik 2

4 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr-Universität Bochum

5 Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

6 Marienhospital Brühl GmbH, Innere Medizin 1

7 Center of Hemostasis Leipzig

8 CardioAngiologisches Centrum Bethanien (CCB), CCB-Gefäßzentrum und CCB-Gerinnungszentrum, Frankfurt

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Unter den thrombophilen Diathesen stellt das APS die größte Herausforderung dar, da es mit einem sehr hohen thrombotischen Risiko einhergehen kann. Hauptmanifestationen sind – überwiegend bei jungen Patienten – arterielle und venöse Thrombosen sowie Schwangerschaftskomplikationen (1). Häufig bestehen gleichzeitig Autoimmunerkrankungen wie z.B. ein systemischer Lupus erythematosus (sekundäres Antiphospholipid-Syndrom). Ein erheblicher Teil der Patient*innen hat aber unprovokede Thromboembolien oder Schwangerschaftskomplikationen ohne eine Grunderkrankung (primäres Antiphospholipid-Syndrom).

Diagnostik

Zusammen mit diesem klinischen Bild ist das APS durch Laborbefunde definiert, nämlich: positive Lupus Antikoagulantien (LA), Anticardiolipin-Antikörper (ACA, IgG oder IgM) und/oder β 2-Glykoprotein I-Antikörper (β 2GPI-AK, IgG oder IgM). Relevant sind diese Antikörper nur bei wiederholt positivem Nachweis frühestens 12 Wochen nach der erstmaligen Bestimmung. Zudem muss die Konzentration pathologisch erhöhter ACA und β 2GPI-AK für die Diagnose eines definitiven APS bestimmte Grenzwerte überschreiten. Aktuelle APS-Klassifikationskriterien wurden bei der Sapporo-Konsensuskonferenz mit

Sydney-Revision erarbeitet (2). Das SSC *Subcommittee* der ISTH hat folgende Laborkriterien für das APS herausgegeben (3): Bei dreifach-positiven Laborbefunden sind alle drei Messwerte (LA, ACA und β 2GPI-AK) positiv, was mit dem höchsten Thromboserisiko einhergeht. Doppelt positive APS-Patienten (meist LA negativ) weisen grundsätzlich ein niedrigeres Thromboserisiko auf, einfach positive Patienten (bezogen auf ACA und β 2GPI-AK) haben das geringste Risiko. Unbedingt muss beachtet werden, dass der DRVVT-Test zum Nachweis von LA sowohl bei Therapie mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) als auch bei Therapie mit Vitamin K-Antagonisten (VKAs) verfälscht werden kann, so dass der Test falsch positiv ausfällt und irrtümlicherweise angenommen wird, dass LA vorliegen (4,5). Die korrekte Labordiagnostik bei bereits oral antikoagulierten Patienten erfordert daher eine Therapiepause bis zum vollständigen Abklingen der Gerinnungshemmung. Bei sehr hohem Thromboserisiko sollte die Pause durch niedermolekulares Heparin überbrückt werden. Auch ohne DOAK-Pause scheint die Zugabe von speziellen Absorbentien in das Blutentnahmeröhrchen für die Testung von LA zuverlässige Ergebnisse zu liefern (6).

Therapie

In der Therapie entscheidend ist die Antikoagulation zur Prävention erneuter thromboembolischer Ereignisse. Der bisherige Standard sind VKAs. Niedrigdosiertes ASS kann als Monotherapie in der primären Thromboseprophylaxe des APS oder in Kombination mit oraler Antikoagulation, insbesondere bei arteriellen Thrombosen und gleichzeitig vorliegendem vaskulären Risikoprofil eingesetzt werden (7). DOAKs wie Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban werden aufgrund ihrer vorhersagbaren Wirkung ohne Monitoring und ihres guten Risiko/Nutzenprofils zunehmend in der Therapie des APS eingesetzt. Insbesondere bei APS-Patienten mit starkem LA, bei denen ein verlässliches INR-Monitoring unter VKA-Therapie erschwert sein kann, können DOAKs Vorteile bezüglich einer verlässlichen Antikoagulation bieten. Eine datenbasierte Evidenz zu ihrem Einsatz fehlte aber bisher.

Neue Daten zur Antikoagulation bei APS

Kürzlich wurde erstmals ein direkter Vergleich zwischen VKA und dem DOAK Rivaroxaban bei der Therapie des APS publiziert. In der TRAPS-Studie (*Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome*), einer randomisierten, offenen, multizentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie mit verblindeter Endpunkt-Adjudizierung, wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban 1x 20 mg (1x 15 mg bei eingeschränkter Nierenfunktion) mit Warfarin (Ziel-INR 2.0-3.0) bei Hochrisikopatienten mit thrombotischem APS verglichen (8). Nur

Hochrisikopatienten mit dreifacher Positivität wurden in die Studie aufgenommen. Die Studie wurde nach Einschluss von 120 Patienten (59 Rivaroxaban, 61 Warfarin) wegen erhöhter Ereignisraten unter Rivaroxaban vorzeitig abgebrochen. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 569 Tagen kam es in 19 %, zumeist arteriellen Ereignissen im Rivaroxaban-Arm und zu 3 % Ereignissen in der Warfarin-Gruppe (HR 7.4; 95% KI 1.7-32.9). Schwere Blutungen traten bei 6 Patienten auf: 4 (7 %) unter Rivaroxaban und 2 (3 %) unter Warfarin (HR 2.3; 95% KI 0.4-12.5). Es wurden keine Todesfälle dokumentiert (8).

Eine aktuelle internationale Metaanalyse mit individuellen Patientendaten (9) wertete 447 APS-Patienten aus, die mit Rivaroxaban (n = 290), Dabigatran (n = 144) oder Apixaban (n = 13) behandelt worden waren. Auch hier ergaben sich während einer mittleren Beobachtungszeit von 12,5 Monaten hohe Rezidivthromboseraten von 16 %. Ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko hatten dreifach-positive Patienten [4-fach erhöht (56 % vs. 23 %; OR = 4,3; 95% KI 2,3–7,7; p < 0,0001)], und Patienten mit vorausgegangenem arteriellen Ereignis oder *small-vessel*-Erkrankung. Auch diese Studie zeigt, dass DOAKs nicht bei allen APS-Patienten effektiv sind (9). Dagegen finden sich Hinweise dafür, dass DOAKs bei APS-Patienten mit venösen Thromboembolien und einem niedrigen Thromboembolierisiko eine wirksame und sichere Alternative zu VKAs darstellen (10).

Rote-Hand Brief

Aufgrund der Ergebnisse der TRAPS-Studie wurde am 23.5.2019 ein Rote Hand Brief herausgegeben (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html>) mit dem Warnhinweis „*die Anwendung von DOAKs wird bei Patienten mit APS nicht empfohlen, besonders bei Hoch-Risiko-Patienten (Patienten, die in allen drei Antiphospholipid-Tests positiv getestet wurden — Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin-Antikörper und Anti-Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper)*“ sowie der Empfehlung „*Überprüfen Sie, ob bei Patienten mit APS, die zurzeit mit DOAKs zur Prävention thromboembolischer Ereignisse behandelt werden, eine Fortsetzung der Behandlung angemessen ist und erwägen Sie eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten. Dies gilt insbesondere für Hoch-Risiko-Patienten.*“

Fazit für die Praxis

1. Als Fazit für die Praxis ergeben sich hieraus mehrere Konsequenzen:
Die Durchführung einer APS-Diagnostik setzt eine klare klinische Fragestellung voraus. Bei klinischem Verdacht auf ein APS ist eine

sorgfältige, objektive Diagnostik in spezialisierten Labors zur Risikostratifizierung unverzichtbar. Viele Patienten – möglicherweise sogar die Mehrheit, die als APS klassifiziert werden – haben wahrscheinlich diese Erkrankung gar nicht, da die Labordiagnostik nicht adäquat durchgeführt wurde (siehe oben). Diese Patienten – die tatsächlich gar kein APS haben – stellen daher eine Niedrigrisikogruppe für Rezidiv-VTE dar, deren venöse Thromboembolie adäquat mit einem DOAK therapiert werden kann (11).

2. Patienten mit einfach- oder zweifach-positiven Antiphospholipid-Antikörpern ohne positiven Nachweis von LA (ACA- und/oder β 2GPI-AK-Positivität) haben ein vergleichbar niedriges Thromboserisiko und könnten möglicherweise ebenfalls mit DOAKs behandelt werden, wenn **venöse** Thrombosen vorliegen. Es muss aber betont werden, dass für dieses Patientenkollektiv bisher keine Daten zur Behandlung mit DOAKs vorhanden sind. Die Metaanalyse von 2019 kann aber als Hinweis für diese Schlussfolgerung dienen.
3. Patienten mit einem Hochrisiko-APS mit Positivität in allen 3 APS-Tests und APS-Patienten mit arteriellen Thromboembolien haben dagegen ein sehr hohes Risiko für thrombotische Komplikationen, und die TRAPS-Studie (8) zeigt, dass diese Patienten nicht mit DOAKs, sondern nur mit einem VKA (im Falle der Studie Warfarin) im Zielkorridor INR 2,0–3,0 behandelt werden sollen. Ob bei Patienten mit vorausgegangenen arteriellen Thrombosen zusätzlich ASS eingesetzt werden soll, ist bisher unklar, wird aber durch die TRAPS-Studie unterstützt. Die TRAPS-Studie bestätigt den Einsatz von VKAs (INR 2,0–3,0) als Standardtherapie bei Hochrisiko-APS mit dreifacher Positivität (1), der nicht zugunsten von DOAKs verlassen werden darf.

Schweregrad des Antiphospholipid-Syndroms	DOAK-Therapie (nur therapeutische Dosierungen)	VKA-Therapie	VKA-Therapie mit ASS-Therapie
APS mit arteriellen Thrombosen	Kein Einsatz von DOAK	Goldstandard VKA	Bei vaskulären Risikofaktoren zusätzlich ASS erwägen
Schweres APS mit dreifach positiven Antiphospholipid-Tests und venösen Thrombosen (LA und ACA-AK und β 2-GPI-AK)	Kein Einsatz von DOAK	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich
Moderates APS mit zweifacher Antikörperpositivität, negativem LA und venösen Thrombosen (ACA-AK und β 2-GPI-AK)*	Einsatz von DOAK möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Mildes APS mit einfacher Antikörperpositivität, negativem LA und venösen Thrombosen (ACA-AK oder β 2-GPI-AK)*	Einsatz von DOAK möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Kein APS (z.B. falsch positive LA)	Einsatz von DOAK	Alternativ VKA	Nicht erforderlich

* Regelmäßige Verlaufskontrollen (klinisch und Antikörpertestung) z.B. jährlich sinnvoll, da sich Grunderkrankungen wie z.B. SLE im Verlauf entwickeln können.

Potenzielle Interessenkonflikte:

R. Bauersachs: Studienleitung Aspen, Bayer, BMS, Leo; Honoraria von Aspen, Bayer, Boehringer, BMS, Daiichi Sankyo, Leo und Pfizer

S. Schellong: Forschungsunterstützung von BMS; Honoraria von Aspen, Bayer, Boehringer, BMS, Daiichi Sankyo und Pfizer

M. Stücker: Beraterhonorar Bayer; Forschungsunterstützung: Daiichi Sankyo

J. Oldenburg: Forschungsunterstützung, Beratungs- und Vortragshonoraria, sowie Unterstützung von Kongressteilnahme von Bayer, Pfizer und Roche.

C. Kalka: Vortrags- und Beratungshonoraria von BMS/Pfizer und Berlin-Chemie

U. Scholz: Keine

E. Lindhoff-Last: Forschungsunterstützung, Vortrags- und Beratertätigkeit:
Aspen, Bayer, BMS/Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, CSL Behring

Literatur

1. Bauersachs R: Antikoagulation bei venösen und arteriellen Thromboembolien. In: Lindhoff-Last E, Kemkes-Matthes B, Oldenburg J, Tiede A eds, Handbuch Hämostaseologie/Hämophilie 2018. Wiesbaden: med publico GmbH; 2018: 1-38
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306
3. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B, Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid A: Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809-813
4. Linnemann B: Antiphospholipid syndrome - an update. *Vasa* 2018; 47: 451-464
5. Garcia D, Erkan D: Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 2010-2021
6. Exner T, Michalopoulos N, Pearce J, Xavier R, Ahuja M: Simple method for removing DOACs from plasma samples. *Thromb Res* 2018; 163: 117-122
7. Pengo V, Denas G: Diagnostics and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. *Thromb Res* 2018; 169: 35-40
8. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al: Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365-1371
9. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al: Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1011-1021
10. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Buller HR, Gaddh M: Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 645-656
11. Laureano M, Crowther MA: Higher-risk APS: do we dare to DOAC? *Blood* 2018; 132: 1357-1358