

Z Rheumatol 2019 · 78:550–551

<https://doi.org/10.1007/s00393-019-0659-y>

Online publiziert: 27. Juni 2019

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2019

Denitsa Hadjiski

Tätigkeitsschwerpunkt Klinische Immunologie, Praxis für Rheumatologie, Baden-Baden, Deutschland

Rivaroxaban versus Warfarin bei Hochrisikopatienten mit Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist durch häufige venöse oder arterielle thrombembolische Ereignisse charakterisiert. Als besonders gefährdet gilt die Gruppe der Patienten, die alle 3 serologische Kriterien (Anti-Cardiolipin-, Anti- β -2-Glykoprotein-1-Antikörper und Lupus-Antikoagulans) des APS aufweist (sog. „triple positivity“). Nach einer Thrombembolie sollten diese Patienten eine lebenslange Antikoagulation erhalten.

Rivaroxaban wird als effektive und sichere Alternative zu Warfarin in der Therapie von Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie verwendet. In der TRAPS-Studie wurden die Effektivität und die Sicherheit von Rivaroxaban mit Warfarin in der Therapie von Hochrisikopatienten mit APS verglichen [1]. Die prospektive, randomisierte Open-label-Studie (Phase III) mit verblindeter Endpunktuordnung untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin im Outcome-Parameter kumulative Inzidenz von thrombembolischen Ereignissen, starken Blutungen und vaskulärem Tod. Es wurden 120 Patienten mit APS und 3-fach positiven Antiphospholipidantikörpern eingeschlossen, welche alle davor ein thrombembolisches Ereignis hatten; 59 der Patienten erhielten Rivaroxaban mit 20 mg/Tag (oder 15 mg/Tag bei Niereninsuffizienz mit GFR zwischen 30 und 50 ml/min), und 61 erhielten Warfarin (Ziel-INR 2–3). Geplant war eine Studiendauer von 4 Jahren [2]. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in der Rivaroxaban-Gruppe vermehrt thrombembolische Ereignisse und Blutungen auftraten. Im Rivaroxaban-Arm wurden

11 (19%) und im Warfarin-Arm 2 (3%) unerwünschte Ereignisse beobachtet („hazard ratio“: 6,7; 95%-CI: 1,5–30,5; $p=0,01$). Thrombembolische Ereignisse (4 Schlaganfälle und 3 Herzinfarkte) traten bei 7 (12%) der Rivaroxaban-Patienten auf, während in der Warfarin-Gruppe keine beobachtet wurden. Venöse Ereignisse traten nicht auf. Signifikante Blutungen wurden bei 4 (7%) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 2 (3%) in der Warfarin-Gruppe dokumentiert. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren, dass die orale Antikoagulation mit Rivaroxaban bei Hochrisikopatienten mit APS mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse verbunden und somit einer Therapie mit Warfarin unterlegen ist [1].

Kommentar

Die TRAPS-Studie ist die erste Studie, die die Effektivität und die Sicherheit von oralen Antikoagulanzen (OAK) bei Hochrisikopatienten mit APS systematisch und prospektiv kontrolliert untersucht hat [1]. Entgegen der Studienhypothese zeigte sie keine Nicht-Unterlegenheit der Therapie mit Rivaroxaban in der Vorbeugung zumindest der arteriellen Thrombembolien. Venöse Thrombembolien wurden im Studienzeitraum in beiden Gruppen nicht beobachtet. Allerdings wurde beim Ereignis, das zum Einschluss in die Studie führte, nicht strikt zwischen arteriell und venös unterschieden und 3 von den 7 dokumentierten Fällen mit arteriellen Embolien hatten bei der Erstdiagnose venöse Thrombosen.

Offen bleibt die Frage, ob die zusätzliche Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, wie z. B. Acetylsalicylsäure (ASS), in Kombination mit OAK Thrombembolien verhindern kann. In der TRAPS-Studie wurden 11 Patienten im Rivaroxaban-Arm und 10 im Warfarin-Arm beobachtet, die zusätzlich ASS eingenommen haben. Im Rivaroxaban-Arm wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit unerwünschten Ereignissen mit oder ohne zusätzliche ASS-Therapie gefunden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass auch bei zusätzlicher Gabe von ASS ein erhöhtes Risiko von arteriellen Thrombembolien unter OAK besteht.

» Rivaroxaban ist der Therapie mit Warfarin bei Hochrisikopatienten mit APS unterlegen

Es gibt Hinweise darauf, dass auch eine Therapie mit Hydroxychloroquin (HCQ) die Rate thrombembolischer Komplikationen beim APS reduzieren kann [3]. Das konnte in der TRAPS-Studie nicht belegt werden, denn in beiden Armen gab es etwa gleich viele Patienten, die zusätzlich zu der Antikoagulation HCQ einnahmen. Ob die OAK als Kombinationspartner mit anderen Medikamenten oder in höheren Dosen als therapeutische Option der Zukunft zu sehen sind, bleibt offen.

Fazit für die Praxis

Aufgrund dieser Studie muss man vom Einsatz von OAK bei 3-fach positiven Patienten mit APS abraten, da sie insbesondere hinsichtlich arterieller APS-Manifestationen gegenüber der konventionellen Antikoagulation mittels Warfarin nur einen unzureichenden Schutz bieten.

Korrespondenzadresse



Dr. Denitsa Hadjiski
Tätigkeitschwerpunkt
Klinische Immunologie, Praxis
für Rheumatologie
Beethovenstr. 2, 76530 Baden-Baden, Deutschland
d.hadjiski@rheuma-badenbaden.de

Interessenkonflikt. D. Hadjiski gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosoletto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A (2018) Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 132(13):1365–1371
2. Pengo V, Banzato A, Bison E, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Denas G (2016) Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: rationale and design of the trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* 25(3):301–306
3. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A, Argolini LM, Kumar R, Pengo V, Meroni PL, Ruffatti A, Tincani A (2017) Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res* 65(1):17–24

In eigener Sache

Vielen Dank für Ihren Fortbildungsbeitrag!

Die Zeitschrift für Rheumatologie dankt den Autoren der Rubrik „CME – Zertifizierte Fortbildung“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung im Jahr 2018.

Durch Ihren Einsatz garantieren Sie die hohe Qualität und klinische Relevanz der Rubrik „CME – Zertifizierte Fortbildung“ in der Zeitschrift.

- S. Rahm, Zürich
- P. O. Zingg, Zürich
- S. F. Fucentese, Zürich
- C. Janig, Zürich
- E. I. Schwarz, Zürich
- S. Ulrich, Zürich
- M. Schmalzing, Würzburg
- J. H. Schirmer, Kiel
- F. Moosig, Neumünster
- B. Ehrenstein, Bad Abbach
- S. Melderis, Hamburg
- T. Wiech, Hamburg
- C. Iking-Konert, Hamburg
- O. M. Steinmetz, Hamburg
- M. Tiefenbach, Sendenhorst
- M. Scheel, Sendenhorst
- A. Maier, Sendenhorst
- M. Gehlen, Bad Pyrmont
- M. Schwarz-Eywill, Bad Pyrmont
- M. Werner, Berlin
- U. Siebers-Renelt, Münster
- M. Hammer, Sendenhorst
- U. Wollina, Dresden
- B. Heinig, Dresden
- C. Kroegel, Jena
- M. Foerster, Jena
- S. Quickert, Jena
- H. Slevogt, Jena
- T. Neumann, St. Gallen



Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter CME.SpringerMedizin.de alle Kurse der Zeitschrift zur Verfügung.

Wir freuen uns über Ihr Feedback!

Liebe Leser und CME-Kursteilnehmer, wir freuen uns über Ihre Kommentare zu den Beiträgen. Ihr Feedback können Sie uns nach Abschluss des Kurses online übermitteln.

Zu welchen Themen möchten Sie sich fortbilden?

Schicken Sie Ihre Themenvorschläge an:
Melanie Goldschmidt
Redaktion, Springer Medizin Verlag
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
Tel.: +49 (0) 62 21/487 -87 50
melanie.goldschmidt@springer.com