

Rivaroxaban plus ASS bei kardialer oder peripherer Atherosklerose

Kombination senkt kardiovaskuläres und Ischämierisiko

In der Studie COMPASS wurde bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Rivaroxaban/ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie signifikant seltener der primäre kombinierte Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod erreicht. Bei Patienten mit peripherer Atherosklerose konnte zudem die Rate schwerer Ischämien in den Extremitäten deutlich gesenkt werden. Allerdings ist Rivaroxaban/ASS mit einem signifikant höheren Blutungsrisiko verbunden als die ASS-Monotherapie.

The Lancet

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) besteht ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, ischämische Schlaganfälle und kardiovaskulären Tod. Bei peripherer Atherosklerose liegt zusätzlich ein erhöhtes Risiko für schwere Ischämien in den Extremitäten vor.

Acetylsalicylsäure (ASS; Aspirin®) blockiert irreversibel die Bildung von Thromboxan A₂ und hemmt so die Plättchenaggregation. In randomisierten Studien senkte ASS das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um etwa 20 Prozent. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie Warfarin (Phenprocoumon; Marcoumar®) hemmen die Funktion des Vitamin-K-abhängigen Koagulationsproteins und verhindern die Bildung von Thrombin. Diese Wirkstoffe senken die Rate kardiovaskulärer Ereignisse ebenfalls, ihre Anwendbarkeit ist jedoch aufgrund des Risikos für schwere Blutungen eingeschränkt. Faktor-Xa-Hemmer wie Rivaroxaban (Xarelto®) sind mit einer spezifischeren kompetitiven Hemmung von Koagulationsproteinen, einer ähnlichen Effektivität wie Warfarin und niedrigeren Blutungsraten verbunden.

Mit einer Kombination aus ASS/Clopidogrel (DuoPlavin®) konnte bei Patienten mit stabiler KHK keine signifikante Reduzierung schwerer vaskulärer Ereignisse im Vergleich zur ASS-Monotherapie erzielt werden. Eine Kombination aus ASS und Warfarin senkt zwar im Vergleich zur ASS-Monotherapie die Rate vaskulärer Ereignisse nach einem Herzinfarkt, ist jedoch mit einer beträchtlichen Zunahme schwerer Blutungen verbunden.

Rivaroxaban/ASS bei stabiler koronarer Herzerkrankung

In der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using anticoagulation Strategies) untersuchten Wissenschaftler die Effekte einer Kombination von Rivaroxaban und ASS bei stabiler KHK. Als kombinierten primären Endpunkt definierten die Forscher das Auftreten von Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärem Tod. Im Rahmen der Studie erhielten 24 824 Patienten aus 558 Zentren randomisiert im Verhältnis 1:1:1 Rivaroxaban (2,5 mg oral 2-mal täglich) plus ASS (100 mg oral 1-mal täglich), Rivaroxaban allein (5 mg oral 2-mal täglich) oder ASS allein (100 mg oral 1-mal täglich).

Die Kombination Rivaroxaban/ASS senkte die Rate des primären Endpunkts stärker als ASS allein (347 [4%] von 8313 vs. 460 [6%] von 8261; Hazard Ratio [HR]: 0,74; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,65–0,86; $p < 0,0001$). Zudem senkte die Kombination die Gesamtmortalität im Vergleich zu ASS allein (262 [3%] von 8313 vs. 339 [4%] von 8261; HR: 0,77; 95%-KI: 0,65–0,90; $p < 0,0012$). Rivaroxaban allein reduzierte die Ereignisraten des primären Endpunkts nicht signifikant ausgeprägter als ASS allein (411 [5%] von 8250 vs. 460 [6%] von 8261; HR: 0,89; 95%-KI: 0,78–1,02; $p = 0,094$).

Unter der Kombination von Rivaroxaban/ASS kam es zu mehr schweren Blutungen als unter ASS allein (263 [3%] von 8313 vs. 158 [2%] von

8261; HR: 1,66; 95%-KI: 1,37–2,03; $p < 0,0001$). Auch unter der Monotherapie mit Rivaroxaban wurden häufiger schwere Blutungen beobachtet als unter der ASS-Monotherapie (236 [3%] von 8250 vs. 158 [2%] von 8261; HR: 1,51; 95%-KI: 1,23–1,84; $p < 0,0001$). Am häufigsten kam es zu gastrointestinalen Blutungen. Diese traten bei 130 (2%) der Patienten unter der Kombination, bei 84 (1%) der Teilnehmer unter Rivaroxaban allein und bei 61 (1%) der Patienten unter ASS allein auf. Eine statistisch signifikante Zunahme fataler Blutungen oder intrazerebraler Blutungen wurde jedoch nicht beobachtet. Insgesamt ist die Kombination Rivaroxaban/ASS trotz des erhöhten Blutungsrisikos mit einem höheren Nettonutzen verbunden als die ASS-Monotherapie.

Rivaroxaban/ASS bei peripherer Atherosklerose

In der COMPASS-Studie wurde die Wirksamkeit der Kombination Rivaroxaban/ASS auch bei 7470 Patienten mit peripherer Atherosklerose im Vergleich zur ASS-Monotherapie untersucht. Als zusätzlicher primärer Endpunkt wurde für diese Teilnehmer das Auftreten schwerer Ischämien in den Extremitäten (inkl. Amputationen) definiert. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 21 Monate.

Die Kombination Rivaroxaban/ASS senkte die Rate des primären Endpunkts auch bei den Patienten mit peripherer Atherosklerose ausgeprägter als ASS allein (126 [5%] von 2492 vs. 174 [7%] von 2504; HR: 0,72; 95%-KI: 0,57–0,90; $p < 0,0047$). Die Rate des

auf die Extremitäten bezogenen Endpunkts wurde unter der Kombination Rivaroxaban/ASS ebenfalls stärker gesenkt als unter der ASS-Monotherapie (32 [1%] vs. 60 [2%]; HR: 0,54; 95%-KI: 0,35–0,82; $p < 0,0037$). Rivaroxaban allein reduzierte die Rate des Erreichens des kombinierten primären Endpunkts nicht signifikant ausgeprägter als ASS allein (149 [6%] von 2474 vs. 174 [7%] von 2504; HR: 0,86; 95%-KI: 0,69–1,08; $p = 0,19$). Die Rate der Ischämien und Amputationen war dagegen unter Rivaroxaban allein niedriger als unter der ASS-Monotherapie (HR: 0,67; 95%-KI: 0,45–1,00; $p = 0,05$). Bei der Behandlung mit Rivaroxaban/ASS kam es auch bei Patienten mit peripherer Atherosklerose zu mehr schweren Blutungen als unter ASS allein (77 [3%] von 2492 vs. 48 [2%] von 2504; HR: 1,61; 95%-KI: 1,12–2,31; $p = 0,0089$), und es handelte sich hauptsächlich um gastrointestinale Blutungen. Unter der Monotherapie mit Rivaroxaban kam es häufiger zu schweren Blutungen als unter ASS allein (79 [3%] von 2474 vs. 48 [2%] von 2504; HR: 1,68; 95%-KI: 1,17–2,40; $p = 0,0043$). Eine statistisch signifikante Zunahme fataler Blutungen oder intrazerebraler Blutungen wurde unter Rivaroxaban/ASS nicht beobachtet. Auch bei Patienten mit peripherer

Atherosklerose war die Kombination Rivaroxaban/ASS trotz des erhöhten Blutungsrisikos mit einem höheren Nettonutzen im Vergleich zur ASS-Monotherapie verbunden.

Kommentar

In einem Kommentar weist Magnus Ohman vom Duke Clinical Research Institute in Durham (USA) darauf hin, dass es unter der Kombination etwa doppelt so häufig zu gastrointestinalen Blutungen kam wie unter der ASS-Monotherapie. Daraus schliesst er, dass die Kombination von ASS mit einem Gerinnungshemmer das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöht. Für bedenklich hält er zudem, dass es zu gastrointestinalen Blutungen kam, obwohl 70 Prozent der Studienteilnehmer Protonenpumpenhemmer einnahmen.

Da sich die Reduzierung der Ereignisraten des kombinierten Endpunkts um etwa 25 Prozent in allen Untergruppen zeigte, könnten möglicherweise vor allem Untergruppen mit einem besonders hohen Risiko für schwere vaskuläre Ereignisse von der Kombination Rivaroxaban/ASS profitieren, meint der Kommentator. Dazu gehören Patienten mit polyvaskulärer Erkrankung, bei denen eine KHK, eine periphere Atherosklerose und eine zerebro-

vaskuläre Atherosklerose vorliegen. Bei diesen Patienten werden in der ambulanten Versorgung hohe Ereignisraten beobachtet. Eine relative Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse um 25 Prozent würde seiner Meinung nach bei diesen medikamentös meist unterversorgten Hochrisikopatienten einen grossen Fortschritt im Hinblick auf die Sekundärprävention darstellen. PS ▲

Quellen:

1. Anand SS et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 219–229.
2. Conolly SJ et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205–218.
3. Ohmann EM: Secondary prevention shifts into second gear. *Lancet* 2018; 391: 181–182.

Interessenlage:

- 1: Die Studie COMPASS wurde von der Bayer AG finanziert. 23 der 30 Autoren der referierten Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten oder sind bei der Bayer AG angestellt.
- 2: Die Studie COMPASS wurde von der Bayer AG finanziert. 21 der 30 Autoren der referierten Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten oder waren im Rahmen der Studie bei der Bayer AG angestellt.
- 3: Der Autor des referierten Kommentars hat Forschungsgelder von Janssen und der Bayer AG erhalten.