

Neues Konzept zur niedrig dosierten Faktor Xa-Hemmung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und peripherer arterielle Verschlusskrankheit

Noch zum Jahresende sind zwei wichtige Auswertungen aus der COMPASS Studie veröffentlicht worden. Die Hauptstudie war auf dem Europäischen Kardiologenkongress im August letzten Jahres vorgestellt und zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert worden. In dieser waren 27,395 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) randomisiert worden auf eine sehr niedrige Dosis Rivaroxaban (2.5 mg 2x tgl) plus Aspirin (100 mg tgl.), oder einer Monotherapie mit Rivaroxaban in einer höheren Dosis (5 mg 2xtgl), oder Aspirin (100 1xtgl). Die bisherige Standardtherapie bestand bisher in der Aspirin Monotherapie. Die Ergebnisse der Hauptstudie, die nach Empfehlung durch das Data Safety Monitoring Board frühzeitig aufgrund deutlicher Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beendet wurde, zeigten einen Vorteil der Kombinationstherapie mit Rivaroxaban und Aspirin. Im Vergleich zur Aspirin Monotherapie wurde durch die zusätzliche Behandlung mit Rivaroxaban 2,5mg 2x tgl. der primäre Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, oder Myokardinfarkt signifikant gesenkt (4.1% vs. 5.4%, Hazard Ratio, 0,76; 95% Konfidenzintervall, 0,66 bis 0,86; P<0.001). Schwere Blutungen traten häufiger unter der Kombinationstherapie auf (3.1% versus 1.9%; Hazard Ratio, 1,70; 95% Konfidenzintervall, 1,40 bis 2,05; P<0,001). Die gute Nachricht: Blutungen mit tödlichen Ausgang oder Gehirnblutungen waren nicht häufiger.

Aktuell wurden präspezifizierte Subgruppenanalyse zeitgleich im Fachjournal Lancet publiziert. In der COMPASS Studie waren 7470 Patienten mit pAVK eingeschlossen worden. Diese mussten entweder einen Gefäßeingriff an den Bein- oder Halsgefäßen in der Vorgeschichte gehabt haben oder relevante Engstellen an den Halsgefäßen, symptomatische Engstellen an den Bein- oder Halsgefäßen, oder bei asymptomatischer pAVK einen Knöchel-Arm Index von weniger als 0,9 bei zusätzlichem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung aufweisen. Gerade in dieser Gruppe von Patienten zeigte sich die Kombinationstherapie gegenüber der Aspirin Monotherapie überlegen. In der Endpunktanalyse wurde zusätzlich ein für die Behandlung dieser Patienten relevanter Endpunkt aufgenommen: Schwerwiegende Gefäßereignisse (z.B. akute Gefäßverschlüsse) einschließlich größerer Amputationen. Solche Ereignisse beeinflussen wesentlich die Prognose und Lebensqualität in dieser Patientengruppe. Der kombinierte Endpunkt und auch der letztgenannte Endpunkt wurden signifikant gesenkt. In der zweiten Analyse wurde gesondert das Kollektiv der Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausgewertet. Bei 75% der insgesamt 24 824 Patienten mit KHK lag ein akute koronares Ereignis mehr als 2 Jahre zurück, d.h. bei dem überwiegende Anteil der Patienten befand man sich weit jenseits der akuten Behandlungsphase. In einem Behandlungszeitraum von im Mittel 1,9 Jahren, führte die Kombinationstherapie zu einer 25% relativen Risikoreduktion des kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, oder Myokardinfarkt). Auffallend waren auch die Senkung einzelner Endpunkte insbesondere von Schlaganfällen und jeglichen Todesfälle. Auch in dieser Subgruppe traten schwere Blutungen häufiger auf, allerdings zeigte sich der klinische Nettonutzen (Summe aus schweren ischämischen und Blutungsereignissen) zugunsten der Kombinationstherapie.

Die Kombinationstherapie ist für die Langzeittherapie bei Patienten mit KHK und/oder pAVK noch nicht zugelassen. Aufgrund der deutlichen Effekte ist mit einem beschleunigten Zulassungsverfahren zu rechnen. Welche Subgruppe am meisten auch vor dem Hintergrund ökonomischer Aspekte

profitiert, werden weitere Subgruppenanalysen zeigen. Eine kürzlich im European Heart Journal veröffentlichte Analyse des internationalen REACH-Registers legt nahe, dass etwa 50% der Patienten in der realen Welt für das „COMPASS“-Regimen in Frage kommen. Für die Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung ist die Kombinationstherapie eine vielversprechende Behandlungserweiterung, da die derzeitige durch die Leitlinien empfohlene einfache plättchenhemmende Therapie mit unbefriedigenden Langzeit-Ergebnissen behaftet ist. Aber auch bestimmte Patienten mit KHK, die ein vertretbares Blutungsrisiko aufweisen, werden von der Kombinationstherapie in der stabilen Phase ihrer Erkrankung profitieren.

Literatur:

Darmon A, et al, External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. Eur Heart J. 2017 Nov 23.

Annand SS, Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32409-1.

Connolly SJ, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017 Nov 10. pii: S0140-6736(17)32458-3.

Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330.