

Schlaganfallprophylaxe: Hohe Evidenz von Rivaroxaban bei besonders schutzbedürftigen Patienten

Nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) sind aus der Versorgung von Patienten mit Antikoagulationsbedarf nicht mehr wegzudenken (1, 2). Rivaroxaban (Xarelto®) nimmt in diesem Zusammenhang eine Sonderstellung ein: Es hat sich auch bei besonders schutzbedürftigen Patientenkollektiven mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und Diabetes mit und ohne eingeschränkter Nierenfunktion bewährt, wie klinische Studien, Real-World-Studien und die ärztliche Praxis zeigen (3-5, 9). In der verlängerten Erhaltungstherapie von venösen Thromboembolien (VTE) ermöglicht Rivaroxaban mit 2 klinisch geprüften Dosierungen eine risikoadaptierte Rezidivprophylaxe für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko. Die jüngste Zulassungserweiterung von Rivaroxaban zur VTE-Behandlung und Rezidivprophylaxe bei Kindern eröffnet die Möglichkeit, Kinder wirksam, sicher und zeitgemäß vor Thrombosen zu schützen.

Experten aus Klinik und Niederlassung diskutierten auf einer Presseveranstaltung von Bayer ihre Eindrücke, Erfahrungen und Erlebnisse, die sie und ihre Patienten mit der Antikoagulation gemacht haben. Die einhellige Erfahrung der Konferenzteilnehmer: NOAK wie Rivaroxaban haben die antithrombotische Therapie revolutioniert, sie sind mittlerweile bei vielen Indikationen in Leitlinien der anerkannte Therapiestandard, weil sie sich als wirksam und sicher erwiesen haben. Sie senken Behandlungsbarrieren und erleichtern Patienten sowohl den Einstieg in die Therapie als auch die Adhärenz bei der so wichtigen Antikoagulation.

Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF

Patienten mit nvVHF und mindestens einem weiteren Risikofaktor für einen Schlaganfall sollten eine Antikoagulation erhalten. NOAK sind in dieser Indikation seit rund einem Jahrzehnt zugelassen und stellen in nationalen und internationalen Leitlinien mittlerweile den Standard dar. Dabei sprechen innerhalb der Wirkstoffgruppe gleich mehrere Aspekte für den Einsatz von Rivaroxaban.

So wurde Rivaroxaban in der Phase-III-Studie ROCKET-AF bei Patienten mit einem deutlich höheren Risiko für ischämische Schlaganfälle und Blutungen geprüft im Vergleich zu den Zulassungsstudien anderer NOAK

(durchschnittlicher CHADS2-Score von Rivaroxaban 3,5 versus andere NOAK 2,0 bis 2,8) (3), 10-12). Dennoch senkte der Faktor-Xa-Inhibitor das Risiko für intrazerebrale und tödliche Blutungen (sekundäre Sicherheitsendpunkte) gegenüber Warfarin signifikant (0,5 versus 0,7/100 Patientenjahre, $p=0,02$ beziehungsweise 0,2 versus 0,5/100 Patientenjahre, $p=0,003$) und war dabei vergleichbar gut wirksam (3). „Darüber hinaus sind Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban auch bei nvVHF-Patienten mit Diabetes und/oder Nierenfunktionsstörungen sehr gut belegt“, betont Dr. Gunther Claus, Kassel.

In einer ROCKET-AF-Subgruppenanalyse mit 5.695 Diabetikern erwies sich Rivaroxaban (einmal täglich 20 mg) gegenüber Warfarin als ebenso wirksam und sicher wie bei den Patienten ohne Diabetes. Das Risiko für vaskulären Tod war in der Gruppe der Patienten, die Rivaroxaban erhalten hatten, im Vergleich zu Warfarin um 20% niedriger (Patienten mit Diabetes: 2,83 versus 3,65/100 Patientenjahre; HR=0,80; 95%-KI: 0,64-0,99; p-Wert für Interaktionen von Diabetes und Behandlung = 0,037 (4). In einer weiteren Subanalyse wurde Rivaroxaban in der reduzierten Dosierung von einmal täglich 15 mg bei 2.950 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geprüft (5). Darin war die Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien unter Rivaroxaban tendenziell niedriger als unter Warfarin (2,32 versus 2,77 Ereignisse/100 Patientenjahre) (5). Die Inzidenz schwerer und klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) sowie intrakranieller Blutungen war in beiden Armen vergleichbar, wobei tödliche Blutungen unter Rivaroxaban seltener auftraten ($p=0,047$, sekundärer Sicherheitsendpunkt) (5). „Und schließlich bestätigten sich Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF auch in der gepoolten Analyse des Real-World-Studienprogramms XANTUS“, berichtet Claus (9). Sie beruht auf 3 prospektiven, multizentrischen, einarmigen und offenen Studien an mehr als 11.000 Patienten aus 47 Ländern (9). In dem Kollektiv mit einem durchschnittlichen CHADS2-Score von 2,0 war die Inzidenz von Schlaganfällen und systemischen Embolien (1,0/100 Patientenjahre, sekundärer Endpunkt) beziehungsweise von schweren (1,7/100 Patientenjahre) und intrakraniellen (0,4/100 Patientenjahre) Blutungen niedriger als in ROCKET-AF (9). Die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen betrug lediglich 0,7% (9). „Aufgrund dieser und weiterer Daten geben wir NOAK daher auch bei Patienten mit Diabetes und Nierenfunktionsstörungen den Vorzug“, resümiert Claus. Zur Therapiewahl innerhalb der Wirkstoffgruppe sagt Claus: „Ich persönlich setze aufgrund der hohen wissenschaftlichen Evidenz und meiner Erfahrungen insbesondere bei Patienten, die zusätzlich zum nvVHF Diabetes und eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, auf Rivaroxaban.“

Auch für Dr. Thomas Schramm, Köln, sind NOAK heute erste Wahl bei allen Patienten mit nvVHF. Und das aus gutem Grund: „Patienten, die wir von Vitamin-K-Antagonisten auf NOAK umgestellt haben, haben uns sehr positive Rückmeldungen gegeben“, so Schramm. „Sie sehen es als großen Vorteil an, dass sie keine Kontrolltermine mehr wahrnehmen oder sich selbst monitoren müssen, und fühlen sich trotzdem sicher.“ Auch Neueinstellungen gestalten sich Schramm zufolge deutlich einfacher. „Seit wir diese Medikamente anbieten können, ist die Skepsis gegenüber der Blutverdünnung gewichen. Patienten akzeptieren viel leichter eine Therapie, weil sie die Vorteile erkennen und weil sie auch durch Hausärzte und andere Zuweiser

bestärkt werden.“ Auf diese Weise tragen NOAK wie Rivaroxaban möglicherweise dazu bei, mehr Patienten einer Antikoagulation zuzuführen und ihre Prognose zu verbessern.

Risikoadaptierte VTE-Rezidivprophylaxe

Patienten mit VTE haben ein Risiko für Rezidive, dessen Höhe sich nach der Ätiologie des Erstereignisses richtet, nach der Art der Risikofaktoren, dem Geschlecht sowie bestimmten Merkmalen des Thrombus (13). Bei niedrigem Rezidivrisiko endet die Antikoagulation nach einer 3- bis 6-monatigen Erhaltungstherapie, die sich an die Akutbehandlung anschließt. Bei hohem Risiko wird eine verlängerte Erhaltungstherapie empfohlen (13, 14). Ein mittleres Risiko brachte Ärzte und Patienten dagegen lange Zeit in ein Dilemma, so Dr. Tom Schilling, Wernigerode.

„Früher mussten wir in dieser Situation die Entscheidung treffen: Behandeln wir mit der vollen OAK-Dosierung weiter oder beenden wir die Therapie. Für die Patienten bedeutete das, dass sie entweder ein eventuell unnötig hohes Blutungsrisiko eingehen oder gänzlich auf die Thromboseprophylaxe verzichten mussten. Heute können wir mit einem NOAK wie Rivaroxaban die Dosis reduzieren und die verlängerte Erhaltungstherapie an das individuelle Risiko anpassen.“

Zulassungsrelevante Phase-III-Studie EINSTEIN CHOICE

Grundlage für dieses Vorgehen ist die Phase-III-Studie EINSTEIN CHOICE, in der Rivaroxaban mit Acetylsalicylsäure (ASS) verglichen wurde (6). In der Studie erhielten 3.365 Patienten, die zuvor wegen einer VTE für 6 oder 12 Monate antikoaguliert worden waren, entweder einmal täglich 20 mg oder 10 mg Rivaroxaban oder einmal täglich 100 mg ASS (6). Symptomatische wiederkehrende VTE und ungeklärte Todesfälle, die möglicherweise auf eine Lungenembolie zurückzuführen waren, traten in beiden Rivaroxaban-Armen signifikant seltener auf (1,5% 20 mg, 1,2% 10 mg) als unter ASS (4,4%; p für beide Vergleiche < 0,001) (6). Die Inzidenz schwerer Blutungen unterschied sich nicht signifikant voneinander (6). „Für mich ist die Möglichkeit zur Dosisreduktion ein entscheidendes Kriterium bei der Wahl des NOAK, ein weiteres, dass die Therapie einfach anzuwenden ist“, kommentiert Schilling. „Rivaroxaban erfüllt beide Kriterien.“

Zulassungserweiterung für VTE-Behandlung und Rezidivprophylaxe bei Kindern

Ein medizinisch relevanter Fortschritt ist Schilling zufolge die jüngst erfolgte Zulassungserweiterung von Rivaroxaban für die VTE-Behandlung und Rezidivprophylaxe bei Kindern (8). Sie stützt sich auf das bislang größte abgeschlossene Studienprogramm zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit VTE, zu dem auch die multizentrische offene und randomisierte Phase-III-Studie EINSTEIN Jr. zählt (7). Darin erhielten Kinder im Alter von der Geburt bis unter 18 Jahren nach einer mindestens fünftägigen parenteralen Antikoagulation mit Heparin oder Fondaparinux im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder Rivaroxaban

(n=335) in einer körpergewichtsadaptierten Dosis oder weiterhin Heparin, gegebenenfalls gefolgt von einem Vitamin-K-Antagonisten (n=165) (7). Die Behandlungsdauer betrug standardmäßig 3 Monate beziehungsweise 1 Monat für Kinder unter 2 Jahren mit Katheter-assoziiertes VTE (7).

VTE traten unter Rivaroxaban numerisch seltener auf als unter der Vergleichstherapie, wobei Rivaroxaban einen signifikant besseren Effekt auf die durch bildgebende Verfahren nachgewiesene thrombotische Last hatte ($p=0,012$) (7). Beim primären Sicherheitsendpunkt schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied (7). „Damit ermöglicht Rivaroxaban eine wirksame und sichere VTE-Prophylaxe für alle Altersgruppen“, resümiert Schilling.

VTE-Therapie und Rezidivprophylaxe bei Krebspatienten

Krebspatienten haben nach einer Thrombose oder Lungenembolie ein besonders hohes Rezidivrisiko. Zu den Faktoren, die ein hohes VTE-Rezidivrisiko bergen, zählen aktive Krebserkrankungen als Ursache des Erstereignisses (15). Alleiniger Behandlungsstandard war bisher die Gabe von niedermolekularen Heparinen für mindestens 6 Monate (16). Rivaroxaban wurde daher in der offenen Pilotstudie SELECT-D bei 406 Krebspatienten mit Dalteparin verglichen (17). Die Patienten erhielten entweder täglich 200 IU/kg Dalteparin für einen Monat, gefolgt von 150 IU/kg in den Monaten 2 bis 6 oder Rivaroxaban zweimal täglich 15 mg für 3 Wochen, gefolgt von einmal täglich 20 mg bis einschließlich Monat 6 (17). Die kumulative VTE-Rezidivrate nach 6 Monaten betrug 4% unter Rivaroxaban und 11% unter Dalteparin (primärer Endpunkt, HR=0,43; 95%-KI 0,19 – 0,99). Schwere Blutungen ereigneten sich vergleichbar häufig im Rivaroxaban- und Dalteparin-Arm (6% versus 4%; HR=1,83; 95%-KI: 0,68 – 4,96), klinisch relevante nicht-schwere Blutungen waren unter Rivaroxaban häufiger (13% versus 4%; HR=3,76; 95%-KI: 1,63 – 8,69) (17). „Bei der Wahl der Antikoagulationstherapie für Patienten mit Tumor-assoziiertes Thrombose sollten neben den Patientenpräferenzen die Risiken für VTE-Rezidive und Blutungen abgewogen und die Tumorart sowie die Tumorthherapie in die Entscheidung einbezogen werden“, schlussfolgert Schilling (17).

Quelle: Bayer

Literatur:

- (1) Hindricks G et al. *European Heart Journal* 2020; 42: 373–498
- (2) Kearon C et al. *Chest* 2016; 149(2): 315–352
- (3) Patel et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
- (4) Bansilal et al. *Am Heart J.* 2015; 170(4): 675–682
- (5) Fox et al. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2387–2394
- (6) Weitz et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 1211–1222
- (7) Male C et al. *Lancet Haematol.* 2019 Nov 4. pii: S2352-3026(19)30219-4
- (8) Aktuelle Fachinformation Xarelto® 10 mg, 15 mg, 20 mg Filmtabletten
- (9) Kirchhof et al. *Journal of the American College of Cardiology* Jul 2018; 72(2): 141–153

- (10) Granger et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
- (11) Connolly et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151
- (12) Giugliano et al. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–2104
- (13) Konstantinidis et al. *European Heart Journal* 2020; 41: 543–603
- (14) S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, 2015
- (15) Bauersachs R *Dtsch. Med Wochenschr.* 2018; 143: 1–6
- (16) Onkopedia Leitlinie Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten, 2019
- (17) Young et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–2023