

Neue „Real-Life“ Daten

# Rivaroxaban bewährt sich auch im Praxisalltag

**Die Zulassungsstudie ROCKET AF (1) zeigte eine gute Wirksamkeit und eine niedrige Rate der am meisten gefürchteten Blutungen für Rivaroxaban (Xarelto®) vs. VKA bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF). Neue prospektive Studiendaten aus dem praktischen Alltag bestätigen nun dieses vorteilhafte Risiko-Nutzen-Profil.**

Basierend auf den Ergebnissen aus den klinischen Zulassungsstudien ziehen die ESC Guidelines bei Patienten mit nvVHF bereits seit 2012 ab einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score  $\geq 2$  die NOAKs den Vitamin K-Antagonisten vor. Diese Empfehlung ist im Speziellen auf ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko Profil der NOAKs mit einer signifikanten Reduktion der intrakraniellen Blutungen vs. VKA zurückzuführen (2).

Daten aus dem GARFIELD-AF-Register belegen jedoch, dass bei der Antikoagulation weiterhin eine Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit besteht, denn bei über 13% der Patienten mit nvVHF und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc Score 2 wird überhaupt keine Antikoagulation durchgeführt und über 26% erhalten ASS (Abb. 1), obwohl gezeigt wurde, dass mit dieser Substanz kein ausreichender Schutz gewährleistet ist (4). Zusammenfassend werden gut 30% der Patienten mit nvVHF und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  nicht antikoaguliert (Abb. 1) und somit nicht gemäss den ESC Guidelines behandelt.

## XANTUS-Studie: Niedrige Rate an schweren Blutungen und Schlaganfällen auch in Real-Life

Nach den positiven Resultaten von Rivaroxaban in der ROCKET AF Studie (1) stellte sich die Frage, ob sich die Substanz jenseits des kontrollierten Studiensettings auch im klinischen Alltag bewährt. Es existieren heute für Rivaroxaban sowohl retrospektive Register-Daten als auch prospektive nicht-interventionelle Daten. XANTUS ist die erste publizierte, prospektive, internationale Studie eines NOAK bei nvVHF im Praxisalltag. Auch die Daten der XANTUS-Studie (5) unterstreichen die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von Rivaroxaban.

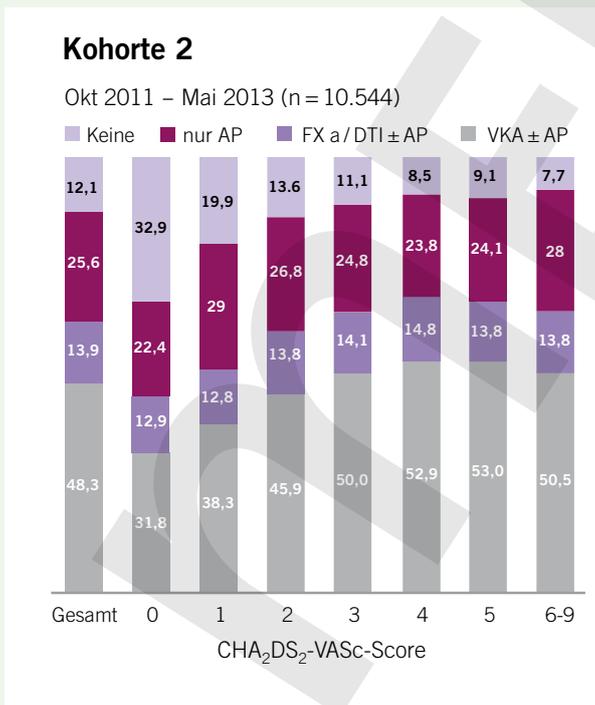
In diese internationale, prospektive Studie wurden 6784 Patienten mit nvVHF und einem durchschnittlichen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2.0 eingeschlossen. Diese Patienten wurden erstmals auf Rivaroxaban eingestellt und während einem Jahr nachbeobachtet.

Sämtliche Therapie-Entscheidungen lagen im Ermessen des behandelnden Arztes, der gleichzeitig keine über das Label hinausgehenden Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten hatte. Während in der ROCKET AF-Studie, in der die Patienten einen durchschnittlichen CHADS<sub>2</sub>-Score von 3.5 hatten, 3.6 schwere Blutungsereignisse auf 100 Patientenjahre dokumentiert wurden, waren es in der XANTUS-Studie 2.1 (Abb.2). Die Rate intrakranieller Blutungen lag bei 0.4 pro 100 Patientenjahre, im Vergleich zu 0.5 in der ROCKET AF-Studie. Gastrointestinale Blutungen traten mit einer Häufigkeit von 0.9 pro 100 Patientenjahre auf, in der ROCKET AF-Studie von 2.0. Auch die tiefe Rate an tödlichen Hämorrhagien in XANTUS war konsistent mit der entsprechenden Rate in der Zulassungsstudie ROCKET AF.

Die Rate an Schlaganfällen und Systemischen Embolien betrug 0.8 pro 100 Patientenjahre im Vergleich zu 1.7 in der ROCKET AF-Studie. Insgesamt waren am Ende des Beobachtungszeitraums 96.1% der Patienten frei von schwerwiegenden Ereignissen wie behandlungsassoziierten schweren Blutungen, Todesfällen jeglicher Ursache oder Schlaganfällen bzw. systemischen Embolien. „Diese Ergebnisse untermauern die tiefen Raten an schweren Blutungen und Schlaganfällen bei Rivaroxaban-Patienten im Praxisalltag“ so Camm (6). 75.1% der mit Rivaroxaban behandelten Patienten äuserten sich gegenüber dem behandelnden Arzt als „zufrieden“ oder gar „sehr zufrieden“ mit der Therapie. Die Therapietreue war mit 80% über 1 Jahr Studienlaufzeit hoch (5).

## Weitere Registerdaten bestätigen das Sicherheitsprofil von Rivaroxaban

Neben der XANTUS Studie zeigen auch weitere Register ein gutes Sicherheitsprofil von Rivaroxaban. So zum Beispiel bestätigen die Daten aus dem Dresden NOAK Register mit mehr als 1700 Rivaroxaban-Patienten ein weiteres Mal die tiefe Rate an schweren Blutungen: 3.1% pro Patientenjahr (7). Dabei war die jährliche Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban tiefer als die in verschiedenen Registern beschriebene Rate unter VKA mit ca. 6% pro Patientenjahr (7). In fast zwei Dritteln der Fälle konnte eine schwere Blutung unter Rivaroxaban konservativ behandelt werden. Insgesamt erforderten 98 von 1082 Blutungskomplikationen bei 762 Patienten mit Rivaroxaban eine stationäre Behandlung und die 3-Monats-Mortalität einer schweren Blutungskomplikation lag bei 6.3%. Eine vergleichbare Rate wurde auch in der ROCKET AF Studie gezeigt. Bei einem Vitamin K-Antagonisten muss nach einer schweren Blutung entsprechend der Literaturangaben dagegen mit einer Mortalität von ca. 15% pro Patientenjahr gerechnet werden (7). Des Weiteren zeigte das Dresden NOAK Register bei Rivaroxaban-Patienten eine hohe Therapietreue. Während die jährliche Abbruchrate unter einem Vitamin K-Antagonisten bei 30–40% liegt, betrug diese bei Rivaroxaban nur ca. 15% nach 1 Jahr und ca. 18% nach zwei Jahren (7). Vergleichbare Ergebnisse wurden auch in verschiedenen US-Registern gezeigt (8, 9).



**Abb. 1: GARFIELD-AF (2): Fehl- und Unterversorgung von Patienten mit nvVHF besteht trotz Einführung der NOAK weiter**

## Kardioversion bei nvVHF: Tiefe Komplikationsrate unter Rivaroxaban und besser planbar als VKA

In einer prospektiven randomisierten offenen Studie (X-VerT-Studie) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu VKA zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit nvVHF und geplanter Kardioversion untersucht (9). Im Rahmen einer geplanten Kardioversion erhielten 1504 Patienten mit Vorhofflimmern entweder 20 mg Rivaroxaban oder den Vitamin K-Antagonisten Warfarin. Die Kardioversion wurde entweder innerhalb von 5 Tagen nach Dokumentation des Vorhofflimmerns oder nach 3-wöchiger Antikoagulation durchgeführt. Der kombinierte Endpunkt aus Schlaganfall/TIA, peripherer Embolie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod trat bei der Kardioversion bei 0.51% der Patienten unter Rivaroxaban im Vergleich zu 1.02% unter Warfarin auf. Auch beim Sicherheitsendpunkt „schwere Blutungen“ ergab sich kein signifikanter Unterschied (0.61% unter Rivaroxaban vs. 0.80% unter Warfarin). Unter Rivaroxaban konnte eine Kardioversion signifikant früher durchgeführt werden im Vergleich zu VKA ( $p < 0,001$ ). Das führte dazu, dass unter Rivaroxaban Kardioversionen planmässiger durchgeführt werden konnten als unter VKA (10). Die Daten aus der X-VerT Studie legen nahe, dass Rivaroxaban eine gute Alternative zu VKA im Rahmen einer Kardioversion sein könnte.

## Katheterablation bei nvVHF: Gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil

Da während einer Katheterablation (z. B. Pulmonalvenenisolation) ein besonders hohes Risiko für einen kardioembolischen Insult besteht, sollte periinterventionell die Antikoagulation kontinuierlich fortgeführt werden. Üblicherweise wird die Antikoagulation im Rahmen der Pulmonalvenenisolation bei nvVHF mit einem VKA zusammen mit Heparinen durchgeführt. Für die NOAKs lagen in diesem Setting bisher nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Im Rahmen der multizentrischen VENTURE AF-Studie wurde mit Rivaroxaban nun erstmals ein NOAK in einem prospektiven, randomisierten, offenen Design mit einem VKA bei nvVHF-Patienten mit geplanter Katheterablation verglichen. Eingeschlossen in die Studie wurden 248 Patienten mit nvVHF und geplanter Katheterablation. Nach der Randomisierung erhielten sie entweder einen Vitamin K-Antagonisten mit einem Ziel-INR 2–3 oder 20 mg Rivaroxaban einmal täglich. Unter Rivaroxaban wurden insgesamt 26 Ereignisse, davon 21 Blutungsereignisse dokumentiert, in der mit einem Vitamin K-Antagonisten behandelten Gruppe waren es 25 Ereignisse, darunter 18 Blutungsereignisse und 2 thrombo-

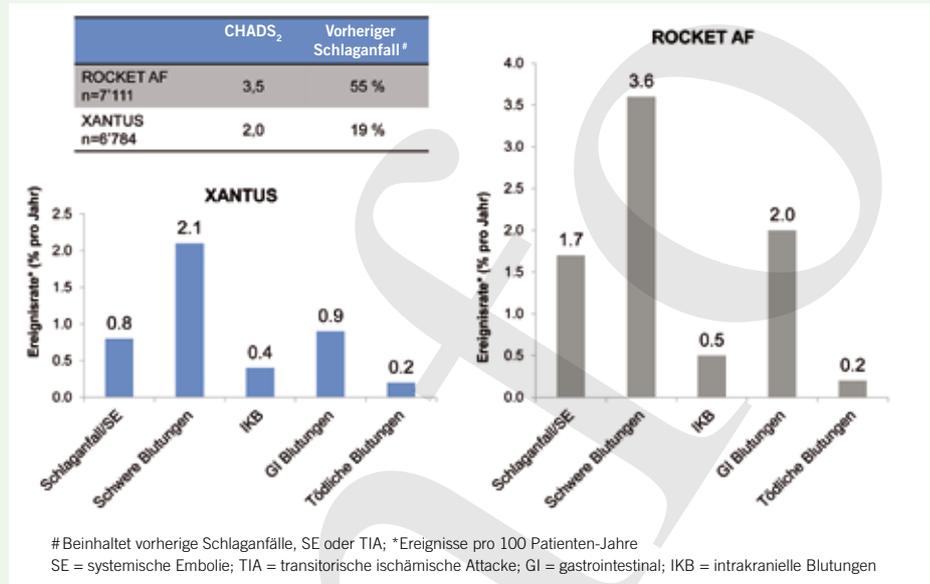


Abb. 2: Ergebnisse in XANTUS vs. ROCKET-AF

embolische Komplikationen. Während unter Rivaroxaban keine schwere Blutung und kein thromboembolisches Ereignis auftraten, wurden im Vitamin K-Antagonisten-Arm 1 schwere Blutung, 1 ischämischer Schlaganfall und 1 vaskulärer Tod beobachtet. Bei den nicht-schweren Blutungen waren es 21 unter Rivaroxaban und 17 unter dem Vitamin K-Antagonisten. „Zusammenfassend war die Rate an schwerwiegenden Komplikationen in der VENTURE AF-Studie niedrig und in beiden Interventionsgruppen vergleichbar“, so Cappato (11).

Das gute Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit von Rivaroxaban wurden bei Patienten mit nvVHF und geplanter Kardioversion oder Katheterablation auch in einer Metaanalyse von klinischen und Real Life Studien bei fast 9000 Patienten gezeigt. Dieselbe Analyse attestiert Rivaroxaban eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen und thromboembolischen Ereignissen bei vergleichbarem Sicherheitsprofil vs. VKA bei einer geplanten Kardioversion oder Katheterablation (12).

### Fazit

- ▶ XANTUS ist die erste publizierte, prospektive, internationale Studie, die Real-Life Daten eines NOAK bei nvVHF hervorbringt
- ▶ Diese Real-Life Daten bestätigen die Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil von Rivaroxaban im Alltag
- ▶ Real-Life Daten zeigten eine signifikant bessere Therapietreue von Rivaroxaban vs. VKA
- ▶ Auch bei Interventionen wie Kardioversion und Katheterablation bei nvVHF verfügt Rivaroxaban über ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil. Die Planbarkeit einer Kardioversion ist bei Rivaroxaban signifikant besser vs. VKA

### Literatur:

1. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91
2. Ruff et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62
3. GARFIELD AF; <http://www.tri-london.ac.uk/garfield>
4. Lip YH et al. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006;118:321–33
5. Camm AJ et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015. doi: 10.1093/eurheart/ehv466 [Epub ahead of print].
6. Camm AJ. XANTUS: Low rates of bleeding and stroke in a real-world prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in AF. Late-breaking science presentation at ESC Congress 2015, 1. 9 2015
7. Beyer-Westendorf J et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. Blood 2014;124:955–62
8. Laliberté F et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. Curr Med Res Opin 2014;30 (7):1317–25
9. McHorney CA et al. Adherence to Non- VKA Oral Anticoagulant Medications Based on the Pharmacy Quality Alliance Measure. Curr Med Res Opin 2015 Oct 22:1–7. [Epub ahead of print]
10. Current Medical Research & Opinions, doi:10.1185/03007995.2015.1096242
11. Cappato R et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J 2014;35:3346–55
12. Cappato R et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J 2015;36:1805–11
13. Nairooz R et al. Meta-analysis of risk of stroke and thromboembolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. Int J Cardiol 2015;187:345–53

Die gekürzte Fachinformation ist auf Seite 40 zu finden.

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. med. Peter Stiefelhagen

**Redaktion:** Prof. Dr. Dr. h.c. Walter. F. Riesen

**Quelle:** Satellitensymposium der Fa. Bayer Health im Rahmen der Tagung der European Society of Cardiology (ESC), 31.8.2015 in London

**Unterstützt von Bayer (Schweiz) AG.**

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach