

COMPASS-Studie zur kardiovaskulären Sekundärprävention

ASS plus low-dose Rivaroxaban offeriert die beste Prognose

Patienten mit stabiler KHK oder PAVK kann künftig eine bessere Sekundärprävention angeboten werden: Die Kombination aus ASS plus Rivaroxaban in niedriger Dosis reduziert das Risiko für ischämische Komplikationen und verbessert die Überlebenschancen bei akzeptablem zusätzlichem Blutungsrisiko, so das Ergebnis der beim ESC-Kongress vorgestellten COMPASS-Studie.

Hunderte von Studien, Registern und systematischen Analysen sind unternommen worden, so Prof. Dr. med. John Eikelboom von der McMaster University in Hamilton/Kanada, um herauszufinden, wie man Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen wie der KHK oder der PAVK am besten schützt. Niedrig dosiertes ASS wurde etabliert, mit sehr niedriger Blutungsrate, Clopidogrel erwies sich einen Tick wirksamer. Anschliessend kam die duale Plättchenhemmung, etwa nach ACS oder Stent. Man hat ASS plus Warfarin untersucht und verworfen, das Blutungsrisiko stieg zu deutlich. Auch die Triple-Therapie von ASS, Clopidogrel und Warfarin entpuppte sich als zu riskant.

Der Weg in die Zukunft: ASS plus niedrig dosiertes Antikoagulans

Den Weg in die Zukunft wies schliesslich die ATLAS ACS 2-TIMI 51-Studie, hier zunächst bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Es zeigte sich, dass das Antikoagulans – im Einsatz war Rivaroxaban (Xarelto®) – sehr niedrig und vorsichtig dosiert werden muss, wenn man es zu Thrombozytenhemmern addiert. Der Erfolg: Erniedrigte Raten von kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, bei zwar erhöhtem Blutungsrisiko, das aber beherrschbar war. Unter dem Strich resultierte eine niedrigere Gesamtmortalität.

COMPASS: Epochale Studie mit über 27'000 Patienten

Die Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS)-Studie ging nun einen Schritt weiter vom akuten Koronarsyndrom zur Sekundärprävention. Sie testete bei 27'395 Patienten mit stabiler atherosklerotischer Gefässerkrankung (62% Herzinfarkt, 91% KHK, 27 PAVK, 4% Schlaganfall, 37% Diabetes, 21% Herzinsuffizienz) drei antithrombotische Strategien:

- 1.) ASS 100 mg
- 2.) Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/d plus ASS 100 mg
- 3.) Rivaroxaban 2 x 5 mg/d

Primärer Endpunkt waren die üblichen drei schweren Komplikationen kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall (MACE -24%). Aufgrund der «überwältigend positiven Ergebnisse» wurde die Studie nach nur 23 Monaten vorzeitig abgebrochen.

Die Kombination ist der eindeutige Sieger

Es war die Kombination aus sehr niedrig dosiertem Rivaroxaban plus ASS, die das Rennen gewann: 379 Patienten (4,1%) erreichten einen primären Endpunkt, verglichen mit 496 Patienten (5,4%) unter ASS. Besonders bemerkenswert: Nur 83 Patienten (0,9%) erlitten einen Schlaganfall, im Vergleich zu 142 (1,6%) unter ASS, eine relative Risikoreduktion von 42%. Das relative Risiko für Gesamtmortalität wurde durch die Kombination um 18% signifikant gesenkt (p = 0.01). Auffallend ist der frühe Benefit der Kombinationstherapie gegenüber beiden Monotherapien.

Net clinical benefit				
Outcome	R + A	A	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N=9,152 N (%)	N=9,126 N (%)	HR (95% CI)	P
Net clinical benefit (Primary + Severe bleeding events)	431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70-0.91)	0.0005

Primary components				
Outcome	R + A	A	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N=9,152 N (%)	N=9,126 N (%)	HR (95% CI)	P
CV death	160 (1.7%)	203 (2.2%)	0.78 (0.64-0.96)	0.02
Stroke	83 (0.9%)	142 (1.6%)	0.58 (0.44-0.76)	<0.0001
MI	178 (1.9%)	205 (2.2%)	0.86 (0.70-1.05)	0.14

Die Patienten in der Kombinationsgruppe bluteten häufiger (3,1% vs. 1,9%), aber die Blutungen waren beherrschbar. Intrakranielle oder tödliche Blutungen traten nicht häufiger auf.

Klinisch relevanter Nettonutzen

Fasste man die atherothrombotischen Komplikationen sowie die tödlichen sowie die schweren Blutungen in kritische Organe zusammen, so resultierte ein klinischer Netto-Nutzen zugunsten der Rivaroxaban/ASS-Kombination: 4,7% vs. 5,9% der Patienten erlitten derartige Komplikationen.

313 Patienten starben (3,4%), im Vergleich zu 378 (4,1%) unter ASS, ein Überlebensvorteil für die Kombination. Die Rivaroxaban-Monotherapie in der 2x 5mg/d-Dosis brachte den Patienten hingegen keinen Vorteil gegenüber der ASS-Monotherapie. 4,9% der Patienten erreichten einen primären Endpunkt.

Es ist ein «bedeutender Schritt für die Gerinnungs-Kardiologie», titelt Prof. Dr. med. Eugene Braunwald, in seinem Editorial im New England Journal of Medicine, welches die COMPASS-Studie begleitet. Der heute 88 Jahre alte Braunwald, Sprecher der «Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group» der Harvard University in Boston und Altmeister der US-amerikanischen Kardiologie, ist nicht nur aufgrund seines berühmten Lehrbuches eine unumstrittene Autorität. Er liess es sich auch nicht nehmen, die COMPASS-Studie in der Late-Breaking Clinical Trial Session 1 auf dem ESC-Kongress 2017 zu kommentieren.

Leitlinienänderung wahrscheinlich

Braunwald schätzt die Studie als einen epochalen Schritt ein, der wahrscheinlich die Praxis und die entsprechenden Leitlinien verändern wird.

Es gibt 300 Millionen Patienten mit stabiler KHK oder PAVK weltweit. Wenn nur 10% zusätzlich zu ASS Rivaroxaban erhalten, könnten jährlich 100 000 Patienten der vorzeitige Tod erspart werden und einigen 100 000 Patienten eine einschneidende Komplikation wie Herzinfarkt oder Schlaganfall, kommentierte der Studierestautor Prof. Eikelboom.

▼ Eleonore E. Droux

Quellen:

1. ESC-Congress 2017, Jahreskongress der European Society of Cardiology, Barcelona, 26.-30.8.2017
2. Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1709118
3. Braunwald E. An Important Step for Thrombocardiology, N Engl J Med 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1710241