

Jan Steffel, Rolf P. Engelberger, Nils Kucher, François Mach, Lucia Mazzolai, Giovanni Pedrazzini, Hans Rickli, Daniel Staub, Hans Stricker, Marco Valgimigli, Walter A. Wuillemin

Schweizer Expertenbericht zur praktischen Anwendung von Rivaroxaban 2,5 mg 2× tgl. plus ASS zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Abkürzungen

| | | | |
|--------|---|---------|---|
| ACVB | Aorto-Coronarer-Venen-Bypass | MACE | Major Adverse Cardiovascular Events, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse |
| ARR | Absolute Risikoreduktion | MALE | Major Adverse Limb Events, schwerwiegende unerwünschte Extremitätenereignisse |
| ASS | Acetylsalicylsäure | MI | Myokardinfarkt |
| AVK | Arterielle Verschlusskrankung | NNH | Number Needed to Harm |
| DTAH | Duale Thrombozytenaggregationshemmung | NNT | Number Needed to Treat |
| EF | Ejektionsfraktion | PAVK | Periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| eGFR | Berechnete glomeruläre Filtrationsfraktion | RRR | Relative Risikoreduktion |
| EMA | European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur | St.n. | Status nach |
| ISTH | International Society on Thrombosis and Haemostasis | TAH | Thrombozytenaggregationshemmung |
| KHK | Koronare Herzkrankheit | TVT | Tiefe Venenthrombose |
| k.s.U. | Kein signifikanter Unterschied | (nv)VHF | (nicht-valvuläres) Vorhofflimmern |
| KV | Kardiovaskulär | VTE | Venöse Thromboembolie |
| LE | Lungenembolie | | |

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Jan Steffel
Stv. Klinikdirektor Kardiologie
Leitender Arzt Rhythmologie
Universitäres Herzzentrum Zürich
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
Tel.: +41 44 255 40 39, Fax: +41 44 255 87 01
E-Mail: j.steffel@gmx.ch



Impressum

Verlag und Redaktion: EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG,
Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttenz
© 2019 by EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Muttenz
Gesamtherstellung: Die Medienmacher AG, Muttenz
Printed in Switzerland
ISBN 978-3-03754-122-7

Schweizer Expertenbericht zur praktischen Anwendung von Rivaroxaban 2,5 mg 2× tgl. plus ASS zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)

Jan Steffel^a, Rolf P. Engelberger^b, Nils Kucher^c, François Mach^d, Lucia Mazzolai^e, Giovanni Pedrazzini^f, Hans Rickli^g, Daniel Staub^h, Hans Strickerⁱ, Marco Valgimigli^j, Walter A. Wuillemin^k

^a Klinik für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Zürich; ^b Service d'Angiologie, HFR Fribourg – Hôpital Cantonal; ^c Klinik für Angiologie, Universitätsspital Zürich; ^d Département des spécialités de médecine, Service Cardiologie, Hôpitaux Universitaires Genève; ^e Abteilung für Angiologie, Département cœur-vaisseaux, Centre hospitalier universitaire vaudois; ^f Cardiology, Cardiocentro Ticino; ^g Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen; ^h Klinik für Angiologie, Universitätsspital Basel; ⁱ Angiologia, Ospedale La Carità, Locarno; ^j Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Universitätsspital Bern; ^k Abteilung für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital und Universität Bern

Disclaimer: Die in diesem Artikel zum Ausdruck gebrachten Ansichten geben den auf die einschlägigen Leitlinien, die von Swissmedic zugelassene Rivaroxaban-Fachinformation und die verfügbare Literatur gestützten Konsens der Autoren wieder. Die erste Tagung der Expertengruppe wurde durch eine ungebundene Unterstützung von Bayer (Schweiz) AG, Zürich, unterstützt. Der Sponsor hatte keinen Einfluss auf den Inhalt des Manuskripts.

Medical Writing: Wels – Omnino Medico, CH-6343 Rotkreuz

Vorwort

Im April 2019 hat Swissmedic die Zulassung für ein neues Produkt erteilt, das Rivaroxaban enthält:

«Xarelto vascular in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention schwerwiegender atherothrombotischer Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingter Tod) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder manifester peripherer arterieller Gefässerkrankung und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse.»¹

Die vorliegenden Empfehlungen sollen ein Leitfaden für die korrekte und verantwortungsvolle Anwendung von Rivaroxaban bei dieser neuen Indikation in der täglichen Praxis darstellen, und die häufigsten Fragen beantworten. Zudem können sie den behandelnden Ärzten als wertvolle Ressource dienen, indem sie vorhandene Leitlinien und Expertenempfehlungen sowie die von Swissmedic genehmigte Arzneimittelinformation ergänzen und so den Nutzen für die Patienten erhöhen.

¹ Xarelto® vascular Fachinformation, Stand Sep/2018. www.swissmedicinfo.ch

Grundlegendes zur praktischen Anwendung

Welche Patienten sollten mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS behandelt werden?

Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der COMPASS-Studie erfüllen (siehe Anhang), kommen für eine Behandlung gemäss Zulassung in der Schweiz in Frage. In der Studie waren die Ergebnisse zwischen den Subgruppen bezüglich Alter, Geschlecht, geografischer Region, Rasse oder ethnische Zugehörigkeit, Körpergewicht, Nierenfunktion sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren (Tabakkonsum, Hypertonus, Diabetes oder Dyslipidämie) konsistent.

Die Daten weisen jedoch darauf hin, dass bei einigen Patienten das Risiko-Nutzen-Verhältnis besonders günstig sein könnte (siehe unten).

Welche Patienten sollten nicht mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS behandelt werden?

Patienten mit

- schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min),
- schwerer Lebererkrankung und schwerer Leberinsuffizienz,
- Ulkuskrankheit des Magen-Darm-Trakts,
- nicht behandelbarem Risiko von Magen-Darm-Blutungen,
- Vorhofflimmern und/ oder tiefer Venenthrombose, die eine volle Antikoagulation erfordern und
- V.a. deutlich erhöhtem Blutungsrisiko (z.B. bei St.n. schwerer Blutung, Komorbiditäten mit hohem Blutungsrisiko etc.)

sollten nicht mit Rivaroxaban 2× 2,5 mg behandelt werden.

Für weitere Kontraindikationen siehe bitte die von Swissmedic zugelassene Fachinformation.¹

Welche Patienten dürften am ehesten von Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS profitieren?

In bestimmten Patienten-Subgruppen zeigte sich eine besonders deutliche absolute Risikoreduktion, was zu einer besonders günstigen «Number needed to treat» (NNT) führte. Diese Patienten erscheinen primär sehr gut geeignet für eine zusätzliche Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich. Dies gilt vor allem für jüngere Hochrisiko-Patienten (<65 Jahre), da bei ihnen zusätzlich das Blutungsrisiko geringer ist als bei älteren Patienten (>75 Jahre).

Hochrisikopatienten, die in der COMPASS-Studie am meisten von Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS profitierten, waren unter anderem:

- Junge Patienten <65 Jahre mit polyvaskulärer Erkrankung oder mehreren Risikofaktoren, z.B.
 - Dokumentierte Atherosklerose oder Zustand nach Revaskularisation in mindestens 2 Gefäßbetten, oder
 - Mindestens 2 weitere Risikofaktoren:
 - Aktueller Raucher (während des letzten Jahres)
 - Diabetes mellitus
 - eGFR 30–60 ml/min
 - Herzinsuffizienz
 - Zustand nach nicht-lakunärem ischämischem Schlaganfall (≥1 Monat zurückliegend)
- KHK und moderate Niereninsuffizienz
- KHK und Nierenfunktionsstörung sowie Zustand nach Myokardinfarkt
- KHK/PAVK und Diabetes mellitus
- KHK/PAVK und Herzinsuffizienz
- KHK und Zustand nach Schlaganfall
- Patienten mit PAVK

Wann sollte die Behandlung mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS eingeleitet werden?

- Generell jederzeit, wenn keine duale Plättchenhemmung (mehr) erforderlich ist
- Wenn keine zusätzliche vaskuläre Intervention geplant ist (Katheter, Stent usw.)
- Idealerweise: Planung bereits bei Herzkatheteruntersuchung oder bei Entlassung aus dem Spital, wann die Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS eingeleitet werden könnte (z.B. zum Zeitpunkt, wenn keine DAPT mehr erforderlich ist).

Können ältere Patienten >75 Jahre mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS behandelt werden?

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Gerade bei diesen Patienten muss das Nutzen-Risiko-Profil einer antithrombotischen Therapie gut abgewogen werden. Wird davon ausgegangen, dass bei dem Patienten ein hohes kardiovaskuläres Risiko, und trotz des fortgeschrittenen Alters ein relativ geringes Blutungsrisiko besteht (z.B. falls keine relevanten Komorbiditäten vorliegen und bisher keine Blutungen auftraten), kann nach einer ausführlichen Beratung des Patienten zusätzlich zu ASS Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich gegeben werden.

Können jüngere Patienten <65 Jahre mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS behandelt werden?

Jüngere Patienten stellen grundsätzlich eine sehr gute Zielpopulation dar, vor allem, wenn sie eine polyvaskuläre Erkrankung und/oder mehrere Risikofaktoren aufweisen (siehe S. 3 und 4).

Wie werden Patienten von DAPT auf Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS umgestellt?

Es liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor, was den optimalen Zeitpunkt der Einleitung einer Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS nach Abschluss einer DAPT angeht. Wir empfehlen für den Beginn der Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich eine Wartezeit von mindestens einer Woche (7 Tage) nach Absetzen des P2Y12-Antagonisten (z.B. Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), um ein vollständiges Abklingen der pharmakologischen Wirkung zu ermöglichen. Die Verabreichung von Aspirin soll ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Worauf muss beim Follow-up von Patienten geachtet werden, die mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS behandelt werden?

- Beurteilung und Behandlung sämtlicher möglicher Anzeichen und Symptome von Blutungen (inkl. Kontrolle des Hb, Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut etc.).
- Überprüfung auf andere Nebenwirkungen.
- Optimale Schulung des Patienten, insbesondere hinsichtlich Compliance, Anzeichen und Symptome von Blutungen usw.
- Überprüfung bzgl. Begleitmedikation und der Einnahme rezeptfreier Medikamente, insbesondere potentiell blutungsfördernde Präparate (Nicht-Steroidale Antirheumatika etc.).
- Beurteilung und Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren für Blutungen.

Bei Zweifel bezüglich Fortsetzung der Therapie Kontaktaufnahme mit der primär verschreibenden medizinischen Fachperson.

Wie ist vorzugehen, wenn sich die Nierenfunktion eines Patienten während der Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS verschlechtert?

- Genaue Follow-up Beurteilung wie oben.
- Bei einer eGFR von >30 ml/min kann die Therapie fortgesetzt werden.
- Bei einer eGFR von <30 ml/min sollte die Therapie abgebrochen werden.

Was ist zu tun, wenn es beim Patienten zu einer Blutungs- komplikation kommt?

Randomisierte Studiendaten liegen diesbezüglich nicht vor. Wir empfehlen eine Behandlungsstrategie ähnlich der für Patienten unter voller Antikoagulation.

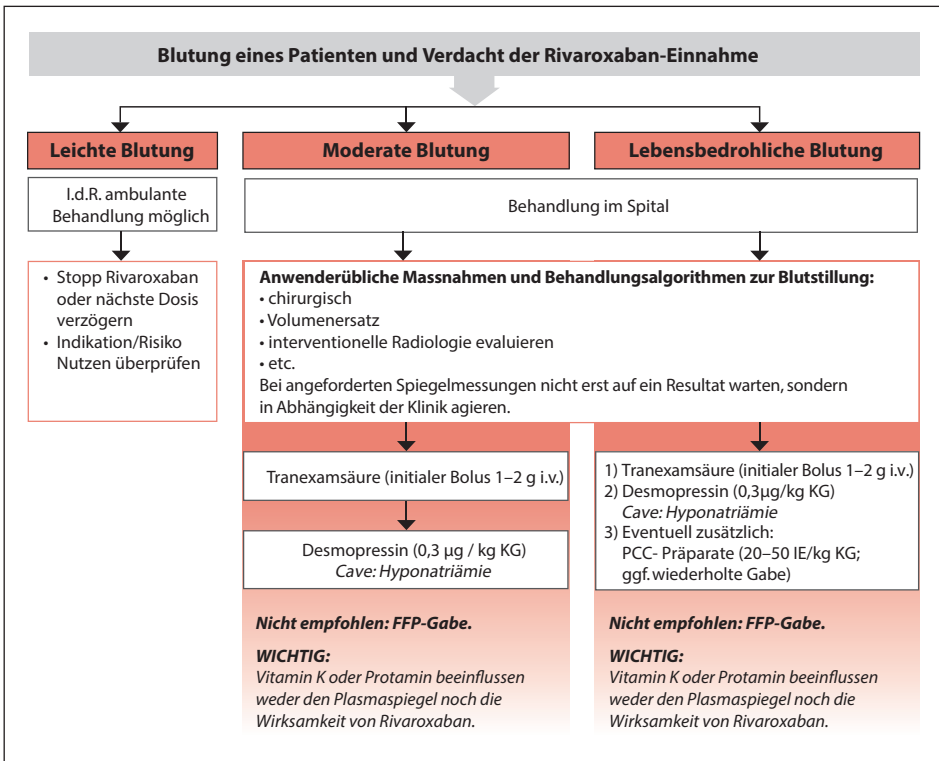


Abbildung 1: Empfohlenes Management von Patienten mit Blutungen unter Therapie mit Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS. Modifiziert nach: Leitlinien der SGAR, Kapitel 9.² Management einer aktiven Blutung bei Verdacht der Rivaroxaban-Einnahme des Patienten, Januar 2018. FFP – Fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma); PCC – Prothrombin Complex Concentrate (Prothrombinkomplex-Konzentrat)

Wie ist vorzugehen, wenn der Patient eine Indikation für eine volle Antikoagulation entwickelt, z.B. klinisches Vorhofflimmern oder TVT/LE?

- Umstellung auf volle Antikoagulation.
- Überprüfung, ob ASS 100 mg abgesetzt werden kann.
- **WICHTIG:** Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich plus ASS bietet keinen ausreichenden Schutz gegen Schlaganfälle oder systemische Embolien bei Patienten mit VHF bzw. keine ausreichende therapeutische Wirkung bei Patienten mit TVT/LE!

² Guidelines der Expertengruppe «Rivaroxaban and Anesthesiology» (SGAR Guideline); Januar 2018.

Was ist zu tun, wenn sich der Patient einem geplanten Eingriff bzw. einer geplanten Operation unterziehen muss?

Es liegen keine spezifischen Daten aus randomisierten klinischen Studien vor, die als Richtschnur dienen könnten. Daher ist ein auf den jeweiligen Patienten zugeschnittener Ansatz erforderlich. Die Expertengruppe empfiehlt die folgende Vorgehensweise, die auf dem Protokoll der COMPASS-Studie beruht:

- Bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko Einnahmepause des niedrigdosierten Rivaroxabans nur am Tag der Operation bzw. des Eingriffs.
- Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (oder bei Operationen, bei denen selbst leichte Blutungen Probleme verursachen können, z.B. bei einem neurochirurgischen Eingriff) Einnahmepause von Rivaroxaban ≥ 24 Stunden vor der Operation bzw. dem Eingriff.
- Fortsetzung der Gabe von ASS 100 mg ohne therapeutische Pause, falls dies möglich ist und unter Berücksichtigung der geplanten Intervention nicht als kontraindiziert angesehen wird.
- Optimale Kommunikation zwischen Operateur, Hausarzt und Patient!

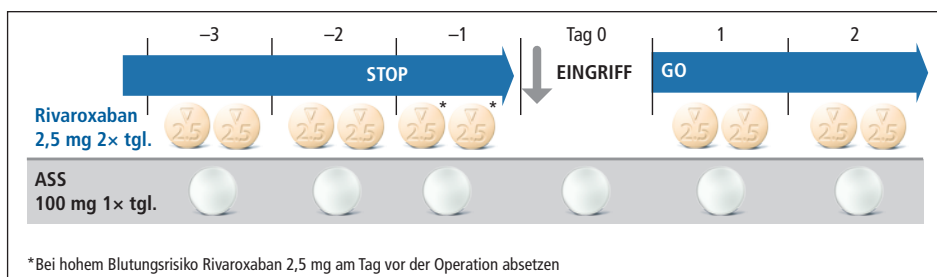


Abbildung 2: Empfehlung der Expertengruppe für das prä-, peri- und postoperative Management von Patienten, die Rivaroxaban 2,5 mg 2x täglich plus ASS erhalten

In welchen Dosen wird Rivaroxaban bei anderen Indikationen verabreicht?

| Indikation | Dosis |
|---|---|
| Schlaganfallprävention bei nvVHF | 1x 20 mg/Tag* (1x 15 mg/Tag, wenn CrCl 49–30 ml/min) |
| Schlaganfallprävention bei nvVHF bei Patienten nach Myokardinfarkt / Herzkatheter (in Kombination mit singulärer oder dualer antithrombozytärer Therapie) | 1x 15 mg/Tag* (1x 10 mg/Tag, wenn CrCl 49–30 ml/min) |
| Behandlung einer TVT/LE | |
| • Akute Phase (erste 21 Tage) | 2x 15 mg/Tag* |
| • Restliche Behandlungsphase | 1x 20 mg/Tag* |
| • Langzeitprävention (nach Behandlungsphase) | 1x 10 mg/Tag [#] bzw. 1x 20 mg/Tag** |
| Prävention einer TVT nach orthopädischem Eingriff | 1x 10 mg/Tag |
| Chronische KHK/PAVK (kein VHF) | 2x 2,5 mg/Tag (+ ASS) |

* Einnahme zu den Mahlzeiten;

[#] nach einer vollen Antikoagulation von mindestens 6 Monaten, abhängig von individueller Risikobeurteilung bezüglich VTE-Rezidiv

Anlage I: Klinischer Hintergrund

Ambulante Patienten, bei denen eine atherosklerotische Gefässerkrankung oder das Risiko einer Atherothrombose besteht, weisen eine relativ hohe jährliche Rate an kardiovaskulären Ereignissen auf.

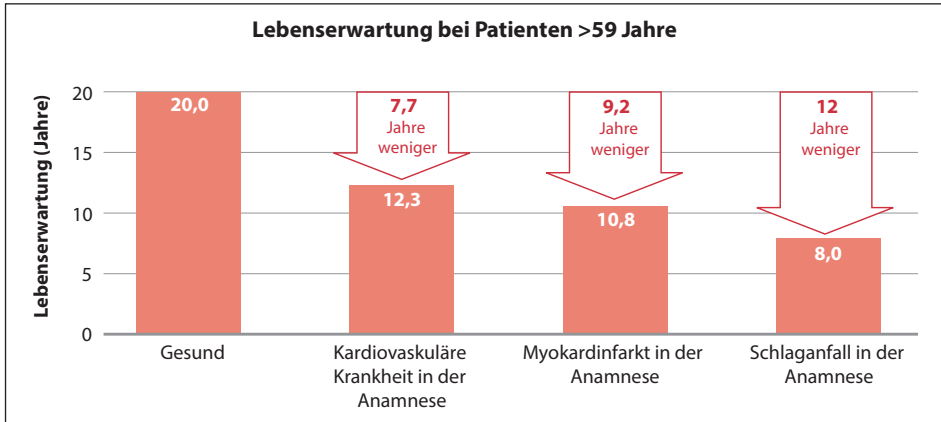


Abbildung 3: Lebenserwartung von Patienten über 59 Jahren +/- Atherosklerose. Grafik adaptiert nach Steg *et al.*, JAMA 2007.³

Trotz Strategien zur Sekundärprävention treten bei 5–10% der Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedes Jahr schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) auf.⁴

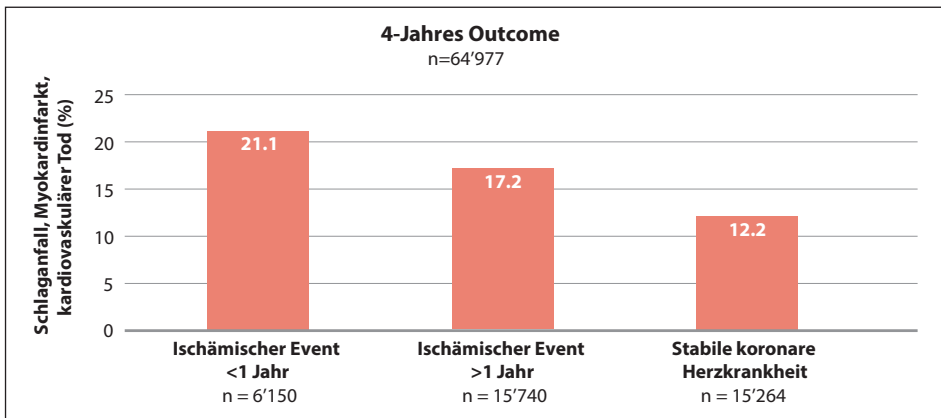


Abbildung 4: Risiko ischämischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, MI oder Schlaganfall) in den 4 Jahren der Beobachtung bei Patienten mit einem ischämischen Ereignis im Jahr vor Aufnahme in die Studie bzw. in der Anamnese, sowie bei Patienten mit einer chronisch stabilen KHK. Grafik adaptiert nach Bhatt *et al.*, JAMA 2010.⁴

³ Steg PG, *et al.* One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197–1206.

⁴ Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, *et al.* Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 22. September 2010;304(12):1350–7.

Anlage II: Wissenschaftlicher Hintergrund / Zusammenfassung der Daten der COMPASS-Studie

Wirkungsweise von Rivaroxaban plus ASS auf die Bildung von Thromben

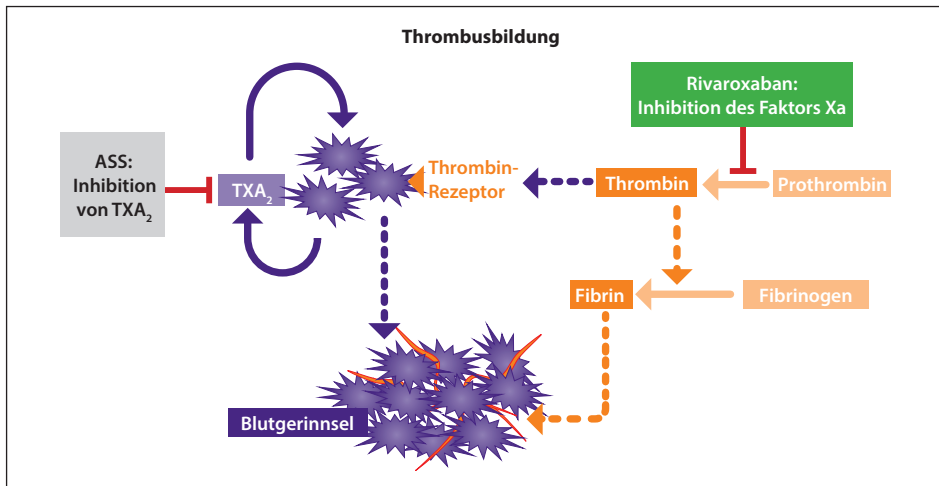


Abbildung 5: Zweifache Hemmung Thrombusbildung mittels Rivaroxaban und ASS. Die gestrichelten Linien symbolisieren die Hemmung der Aktivierung durch Antikoagulation plus TAH.

COMPASS – Einschlusskriterien

Koronare Herzkrankheit⁵

- Status nach Myokardinfarkt oder
- Koronare Mehrgefäßerkrankung mit Symptomen oder Anamnese einer stabilen bzw. instabilen Angina pectoris oder
- Mehrgefäß-Revaskularisierung oder
- Mehrgefäß-ACVB

- Patienten <65 Jahre, mussten vorweisen:
 - Dokumentierte Atherosklerose oder Zustand nach Revaskularisierung in mindestens 2 Gefäßbetten oder
 - Mindestens 2 weitere Risikofaktoren:
 - Aktueller Raucher (während des letzten Jahres)
 - Diabetes mellitus
 - eGFR <60 ml/min
 - Herzinsuffizienz
 - Zustand nach nicht-lakunärem ischämischem Schlaganfall (≥1 Monat zurückliegend)

⁵ Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377:1319–1330.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit⁵

- St.n. Revaskularisation peripherer Gefäße oder
- St.n. Gliedmassen- oder Fussamputation aufgrund einer PAVK oder
- St.n. Revaskularisation der A. carotis oder asymptomatische A. carotis Stenose von $\geq 50\%$ (Duplexsonographie/Angiographie) oder
- Anamnestische bekannte Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) und einer oder mehrere der folgenden Faktoren:
 - Knöchel-Arm-Index von $< 0,90$ oder
 - Ausgeprägte PAVK ($\geq 50\%$), dokumentiert durch Angiographie oder Duplexsonographie oder
- KHK + Knöchel-Arm-Index von $< 0,90$

Bei Einschluss mussten die Patienten unter einer optimalen medizinischen Therapie stehen, inkl. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Betablocker und Lipidsenker.

COMPASS – Wichtigste Ausschlusskriterien

- eGFR < 15 ml/min
- Hohes Blutungsrisiko
- EF von $< 30\%$ oder NYHA-Klasse III oder IV
- Erforderliche duale Thrombozytenhemmung oder volle orale Antikoagulation (z.B. bei nvVHF)
- Schlaganfall < 1 Monat vor der Anamnese

Topline-Ergebnisse der COMPASS-Studie

Wirksamkeit

Tabelle 1: Primäre Wirksamkeitsergebnisse, COMPASS-Studie. Adaptiert nach Eikelboom *et al.*, N Engl J Med. 2017⁵

| Primäre Wirksamkeitsergebnisse, n (%) | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl. plus ASS 100 mg N = 9,152 | ASS 100 mg N = 9,126 | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl plus ASS 100 mg vs. ASS 100 mg | NNT vs. ASS alleine – berechnet für 1,9 Jahre (Studienzeitraum) | |
|---------------------------------------|---|----------------------|---|---|----------|
| | | | HR (95%-KI) | p-Wert | |
| KV-Tod, Schlaganfall oder MI | 379 (4,1) | 496 (5,4) | 0,76 (0,66–0,86) | $< 0,001$ | 77 |
| KV-Tod | 160 (1,7) | 203 (2,2) | 0,78 (0,64–0,96) | 0,02 | 200 |
| Schlaganfall | 83 (0,9) | 142 (1,6) | 0,58 (0,44–0,76) | $< 0,001$ | 143 |
| MI | 178 (1,9) | 205 (2,2) | 0,86 (0,70–1,05) | 0,14 | (k.s.U.) |

Sicherheit

Tabelle 2: Primäre Sicherheitsergebnisse, COMPASS-Studie. Adaptiert nach Eikelboom *et al.*, N Engl J Med. 2017⁵

| Raten per mittlerem Follow-up von 23 Monaten | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl. plus ASS 100 mg N = 9,152 | ASS 100 mg N = 9,126 | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl plus ASS 100 mg vs. ASS 100 mg | NNH berechnet für 1,9 Jahre (Studienzeitraum) |
|--|---|----------------------|---|---|
| | | | HR (95%-KI) | p-Wert |
| Blutung gemäss modifizierten ISTH-Kriterien* | 288 (3,1%) | 170 (1,9%) | 1,70 (1,40–2,05) | <0,001 83 |
| Tödliche Blutung | 15 (0,2%) | 10 (0,1%) | 1,49 (0,67–3,33) | 0,32 (k.s.U.) |
| Nichttödliche intrakranielle Blutung | 21 (0,2%) | 19 (0,2%) | 1,10 (0,59–2,04) | 0,77 (k.s.U.) |

* Schwerwiegende Blutung, definiert gemäss modifizierter ISTH-Klassifikation:

- Tödliche Blutung
- Symptomatisch in lebenswichtigem Organ
- Blutung an der Eingriffsstelle, die erneute Operation erfordert
- Blutung, die zu Hospitalisierung führt (einschliesslich Vorstellung in akutmedizinischer Einrichtung ohne Übernachtung)

Klinisches Nettoergebnis

Tabelle 3: Klinischer Nettonutzen, COMPASS-Studie. Adaptiert nach Eikelboom *et al.*, N Engl J Med. 2017⁵

| Ergebnis | Rivaroxaban 2,5 mg BID plus ASS 100 mg N = 9,152 | ASS 100 mg N = 9,126 | Rivaroxaban 2,5 mg BID plus ASS 100 mg vs. ASS 100 mg | NNT berechnet für 1,9 Jahre (Studienzeitraum) |
|-------------------------|--|----------------------|---|---|
| | | | HR (95%-KI) | p-Wert |
| Klinischer Nettonutzen* | 431 (4,7%) | 534 (5,9%) | 0,80 (0,70–0,91) | <0,001 83 |

* Kardiovaskulärer Todesfall, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Tödliche Blutung oder symptomatische Blutung in ein kritisches Organ

Ergebnisse bezüglich der «Extremitäten-Outcomes» bei Patienten mit PAVK

Tabelle 4: Extremitäten-Outcomes bei Patienten mit PAVK, COMPASS-Studie. Adaptiert nach Eikelboom *et al.*, N Engl J Med. 2017⁵ und Anand SS *et al.* Lancet 2017⁶

| Ergebnis | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl plus ASS 100 mg N = 2,492 | ASS 100 mg N = 2,504 | Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl plus ASS 100 mg vs. ASS 100 mg | NNT vs. ASS alleine – berechnet für 1,9 Jahre (Studienzeit- raum) | |
|---|--|-------------------------|---|--|-----|
| | | HR (95%-KI) | | p-Wert | |
| Schwer- wiegendes Extremitäten- ereignis («MALE»)* | 30 (1,2%) | 56 (2,2%) | 0,54 (0,35–0,84) | 0,005 | 100 |
| Grössere Amputation | 5 (0,2%) | 17 (0,7%) | 0,30 (0,11–0,80) | 0,01 | 200 |

* MALE: «Major adverse limb events» – Entwicklung akuter oder chronischer Extremitätenischämie einschliesslich zusätzlicher grösserer Amputationen aufgrund eines vaskulären Ereignisses.

Disclosure statement

Jan Steffel: Dr. Steffel hat Berater- und/oder Vortragshonorare von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Medscape, Medtronic, Merck/MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, WebMD und Zoll erhalten. Er ist Eigentümer von CorXL. Dr. Steffel hat über das Universitätsspital Zürich Grant Support von Abbott, Bayer Healthcare, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo und Medtronic erhalten. **Rolf P. Engelberger** hat Berater- oder Vortragshonorare von Bayer, Daiichi Sankyo, und Sanofi-Aventis erhalten. **Nils Kucher:** Keine deklariert. **François Mach** hat keine persönlichen Zuwendungen erhalten; alle Honorare gehen in die Stiftung GECor. **Giovanni Pedrazzini** hat Berater- und/oder Vertragshonorare von Bayer und AstraZeneca erhalten. **Hans Rickli** hat Berater- und/oder Vortragshonorare von AstraZeneca, Avisis, Bayer und Daiichi Sankyo erhalten. **Daniel Staub** hat in der Vergangenheit Berater- und/oder Vortragshonorare von Bayer, Daiichi Sankyo, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Bracco und Sanofi-Aventis erhalten. **Hans Stricker** hat Berater- und/oder Vortragshonorare von Bayer, Bristol-Myers Squibb und Daiichi Sankyo erhalten. **Marco Valgimigli** hat Zuschüsse und persönliche Zuwendungen von Abbott, Terumo, AstraZeneca sowie persönliche Zuwendungen von Chiesi, Bayer, Daiichi Sankyo, Amgen, Alvimedica, Medisure, Biosensors und Idorsia erhalten. **Walter A. Wuillemin** hat keine persönlichen Zuwendungen erhalten. Der Forschungsfonds der Abteilung Hämatologie wird unterstützt von Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Sanofi-Aventis.

Literatur

- 1 Xarelto® vascular Fachinformation, Stand Sep/2018. www.swissmedicinfo.ch
- 2 Guidelines der Expertengruppe «Rivaroxaban and Anesthesiology» (SGAR Guideline); Januar 2018.
- 3 Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, *et al.* REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197–206.
- 4 Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, *et al.* REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350–7.
- 5 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, *et al.* COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319–30.
- 6 Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, *et al.* COMPASS Investigators. 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(10117):219–29.

EMH Schweizerischer Ärzteverlag
www.emh.ch

ISBN 978-3-03754-122-7



9 783037 541227