Rivaroxaban mindestens so gut wie Marcumar in der Schlaganfallprophylaxe

Vergleichstest glänzend bestanden

Rivaroxaban, der erste spezifische Faktor-Xa-Hemmer, kann es mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern nicht nur aufnehmen. Die Substanz ist sogar überlegen, wenn nur Patienten ausgewertet werden, die nachweislich die Studienmedikation eingenommen haben.

— ROCKET-AF steht für „Rivaroxaban Once-daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation“. Das Akronym ist Programm: Eine tägliche Fixdosis von 20 mg Rivaroxaban (modifiziert bei Niereninsuffizienz) wird in einer komplexen doppelblinden Vergleichsstudie mit einer INR-gelenkten Warfarindosis verglichen (Zielwert 2,5, „grüner“ Bereich zwischen 2,0 und 3,0). 14 264 Patienten mit Vorhofflimmern aus 45 Ländern und 1178 Forschungszentren, darunter auch niedergelassene Praxen, von Feuerland über Deutschland bis Neuseeland machten mit.

Der Risikoscore nach CHADS 2 erreichte in der Studienpopulation einen Mittelwert von 3,48. Über die Hälfte der Patienten hatte bereits früher eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten, über 60% wiesen eine Herzinsuffizienz auf, fast alle waren hyperten, das Durchschnittsalter betrug 73 Jahre. Ein Kollektiv mit hohem Schlaganfallrisiko also, höher als in den vorangehenden Studien mit anderen Gerinnungshemmern wie RE-LY, ACTIVE W, SPORTIF V.

Rivaroxaban überzeugte bei den klinischen Endpunkten

Erklärtes Ziel der knapp drei Jahre dauernden Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban (Riva) im Vergleich zu Warfarin (hierzulande wird vor allem Marcumar zur Antikoagulation eingesetzt). Der primäre Endpunkt fasste Schlaganfälle und Embo-

lien außerhalb des ZNS zusammen. Die Ereignisraten wurden pro 100 Patientenjahre berechnet: Unter Warfarin waren es 2,16, unter Riva 1,71, errechnet nach der Protokollanalyse, die nur jene Patienten berücksichtigte, die auch die Studienmedikamente eingenommen haben. Damit ist die Nicht-Unterlegenheit von Riva statistisch hochsignifikant erwiesen ($p < 0,001$), der Vergleichstest glänzend bestanden.

Um die Überlegenheit nachzuweisen, schrieb das Studiendesign eine Analyse nach der Intention-to-treat-Methode vor, derzufolge alle Patienten in die Berechnung eingingen, auch jene, die schon früh abgebrochen hatten oder ausgeschieden waren. Hier wurde die Signifikanz knapp verfehlt: Riva 2,12%, Warfarin 2,42% ($p = 0,117$).

Klinisch besonders wichtig: Der sekundäre Kombinationsendpunkt aus Gefäßtod, Schlaganfall oder Embolie fiel klar zugunsten von Riva aus: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre 3,11 vs. 3,63 unter Warfarin. Auch alle anderen bislang ausgewerteten sekundären Endpunkte favorisierten Riva, zumindest im Trend. So gab es weniger Herzinfarkte (0,91% vs. 1,12%) und weniger Schlaganfälle, und auch die Gesamtmortalität lag niedriger.

Hervorzuheben ist der Endpunkt Schlaganfall: Hämorrhagische Schlaganfälle waren unter Riva dramatisch reduziert (0,26% vs. 0,44%), eine Verminderung um signifikante relative 41% ($p = 0,024$). Da Hirnblutungen häufig desaströse Folgen haben, ist ihre Prävention besonders wichtig. Aber auch ischämische Schlaganfälle (1,34% vs. 1,42%) und Schlaganfälle unbekannter Ursache (sog. kryptogene) traten unter Riva seltener auf (0,06% vs. 0,10%).

Vergleich zwischen Rivaroxaban und Warfarin beim primären Endpunkt Schlaganfall und Embolien außerhalb des ZNS.

Keine unliebsamen Überraschungen bei den Nebenwirkungen

Blutungen waren besonders aufmerksam kontrolliert worden. Insgesamt gab es zwischen den Prüfsubstanzen dabei keine signifikanten Unterschiede. Eine detaillierte Analyse allerdings brachte doch Unterschiede zutage. So waren schwere Blutungen unter Riva seltener („kritische Organblutung“ 0,82% vs. 1,18%, tödliche Blutungen 0,24% vs. 0,48%), die Blutungsneigung, gemessen am Hb-Abfall oder an den nötigen Transfusionen war allerdings unter Riva etwas höher.

Insgesamt wurden die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie mit Erleichterung (weil keine unerwarteten Nebenwirkungen auftraten) und Begeisterung (weil sich damit eine weitere Alternative zu Warfarin abzeichnet) aufgenommen. Nach der ROCKET-Präsentation fragten sich viele Kardiologen, welcher der beiden neuen Gerinnungshemmer Dabigatran und Rivaroxaban größeren Nutzen bringt. Die Experten lehnten einen Vergleich aufgrund der vorhandenen Daten ab, was verständlich ist, denn die Studien lassen sich nicht vergleichen, zu unterschiedlich sind die Studienkollektive und -protokolle. Erst ein direkter Vergleich dürfte hier Klarheit bringen. DR. MED. JOCHEN AUMILLER ■