



# Arzneimittel im Blickpunkt 38

Stand: 29. Januar 2013

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ [Verordnungsberatung@kvb.de](mailto:Verordnungsberatung@kvb.de) ▪ [www.kvb.de/praxis/verordnungen](http://www.kvb.de/praxis/verordnungen)

## ■ Apixaban (Eliquis®) - Indikationserweiterung: Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern

Apixaban ist seit kurzem als dritter Vertreter der neuen oralen Antikoagulantien auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Zusammenfassung und Fazit

- Apixaban ist ein selektiver, direkter Faktor Xa-Inhibitor
- In der Zulassungsstudie ARISTOTLE war Apixaban nach der Intention-to-treat (ITT) Auswertung hinsichtlich des primären Endpunktes „Schlaganfall oder systemische Embolie“ dem Warfarin nicht unterlegen.
- Im primären Sicherheitsendpunkt ISTH Major Blutungen traten unter Apixaban signifikant weniger Blutungen auf.
- Die Standarddosierung beträgt zweimal täglich 5mg.
- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min) ist eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die INR-Werte (Warfarin-Arm) lagen im Mittel nur in 66% der Zeit im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0.
- Die Ausschlusskriterien in der Studienpopulation erschweren die Einordnung des Stellenwertes von Apixaban im Alltag.
- Die Tagestherapiekosten liegen aktuell bei 3,54 €.
- Patienten, die unter einem Vitamin K-Antagonisten gut eingestellt sind, sollten nicht umgestellt werden; auch Neu-Einstellungen können weiterhin auf Vitamin K-Antagonisten gemacht werden, da nicht alle Patienten von einer Behandlung mit Apixaban profitieren.
- Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit existieren derzeit noch nicht.
- Das Gerinnungsmonitoring, wie es unter Vitamin K-Antagonisten zwingend erforderlich ist, kann bei Apixaban entfallen.
- Derzeit ist kein Antidot verfügbar.
- Bitte denken Sie an die Ausstellung des Patientenausweises analog zu Phenprocoumon, Dabigatran und Rivaroxaban.

## Zulassung und Pharmakodynamik

Die Zulassungserweiterung ist erfolgt zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II).

Apixaban ist ein hoch selektiver, direkter Faktor Xa-Inhibitor, der seinen Antikoagulationseffekt ohne Beteiligung von Antithrombin ausübt. Die Substanz unterbricht den intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade, wobei sowohl die Bildung von Thrombin als auch von Blutgerinnseln inhibiert wird.

## Pharmakokinetik

Die renale Ausscheidung von Apixaban macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. Zusätzliche Beiträge durch biliäre und direkte intestinale Ausscheidung wurden in klinischen und nichtklinischen Studien festgestellt. Die Gesamt-Clearance von Apixaban beträgt etwa 3,3 l/h und die Halbwertszeit liegt bei rund 12 Stunden.

Patienten mit Serum-Kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dl (133 Micromol/l), die  $\geq 80$  Jahre alt sind oder ein Körpergewicht  $\leq 60$  kg haben, sollten die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban, zweimal täglich erhalten. Ebenso sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 – 29 ml/min) die niedrigere Dosis von 2,5 mg Apixaban zweimal täglich erhalten.

## Nebenwirkungen

Neben der Gefahr von Blutungen zeigte sich in der zulassungsrelevanten Studie generell ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie unter Warfarin. Nähere Details entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

## Kontraindikationen und Wechselwirkungen

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $< 15$  ml/min) und schweren Leberfunktionsstörungen wird die Anwendung von Apixaban nicht empfohlen; bei klinisch relevanten akuten Blutungen sowie Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind, ist Apixaban kontraindiziert.

Die Anwendung von Eliquis<sup>®</sup> wird nicht empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit starken CYP3A4- und P-gp- Inhibitoren, wie Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und mit HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) erhalten. Die gleichzeitige Gabe von starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut) kann zu einer Reduktion der Apixaban-Exposition um ca. 50% führen und sollte mit Vorsicht eingesetzt werden. Ebenso sollte Eliquis<sup>®</sup> bei gleichzeitiger Gabe von NSARs (einschließlich Acetylsalicylsäure) mit Vorsicht eingesetzt werden, da diese Arzneimittel typischerweise das Blutungsrisiko erhöhen. Weitere Details finden Sie in der Fachinformation.

### Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Eliquis<sup>®</sup> sollte mindestens 48 Stunden vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist. Vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko sollte Eliquis<sup>®</sup> mindestens 24 Stunden vorher abgesetzt werden. Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und Erkrankungen, für die eine einfache oder duale Plättchenhemmung angezeigt ist, sollte vor Beginn der gleichzeitigen Behandlung mit Apixaban eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

### Zulassungsstudien

Die Zulassung beruht auf zwei Phase III Studien, der AVERROES Studie (*Apixaban versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) und der **ARISTOTLE Studie** (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), in welcher Apixaban gegen Warfarin getestet wurde.

Im Folgenden soll lediglich diese näher betrachtet werden.

#### Studiendesign

Bei der ARISTOTLE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, double-dummy, randomisierte und kontrollierte Studie. Sie war darauf angelegt, zunächst auf Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin und, wenn diese nachgewiesen werden kann, dann im sekundären Endpunkt auf Überlegenheit zu testen. Sowohl der Apixaban-Arm als auch der Warfarin-Arm waren verblindet.

Die Studienmedikation bestand in der zweimal täglichen Gabe von Apixaban 5 mg (2,5 mg zweimal täglich bei Patienten > 80 Jahre, < 60kg oder Kreatinin > 1,5mg/dl) oder Warfarin (INR Zielwert 2,0-3,0).

Der Primäre Endpunkt setzt sich aus den Ereignissen Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemischer Embolie zusammen. Der primäre Sicherheitsendpunkt besteht in Major Blutungen entsprechend der ISTH Kriterien. Der Haupt- sekundäre Endpunkt ist „Tod jeglicher Ursache“. Daneben wurden als sekundäre Endpunkte u. a. auch die Herzinfarkte untersucht. Die mediane Therapiedauer lag bei 1,8 Jahren.

#### Patientenpopulation

**Einschlusskriterien:** Patienten mit Vorhofflimmern oder -flattern und ein weiterer Risikofaktor wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II).

**Ausschlusskriterien:** u. a. Vorhofflimmern mit reversibler Ursache, mittlere bis schwere Mitralklappenstenose, Antikoagulation, welche aufgrund anderer Ursachen notwendig ist (z. B. Herzklappenersatz), Schlaganfall < 7 d, ASS-Dosis > 165 mg/d oder Kombination von ASS und Clopidogrel, schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 25 ml/min)

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 18.201 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren, der Frauenanteil bei 35,3%. Der CHADS<sub>2</sub>-Score zeigte im Mittel einen Wert von 2,1.

Im primären Endpunkt war Apixaban dem Warfarin nicht unterlegen. Die jährliche Ereignisrate lag für Apixaban (1,27) signifikant unter Warfarin (1,60).

Auch im sekundären Endpunkt „Tod jeglicher Ursache“ zeigte sich ein knapp signifikanter Vorteil für Apixaban (s. nachfolgende Tabelle).

	Apixaban (N=9120)		Warfarin (N=9081)		Hazard Ratio (95% KI)	P-Wert
	Patienten mit Ereignis (N)	Ereignis-Rate (%/a)	Patienten mit Ereignis (N)	Ereignis-Rate (%/a)		
Primärer EP						
Schlaganfall oder systemischer Embolie	212	1,27 <sup>1</sup>	265	1,60 <sup>1</sup>	0,79 (0,66-0,95)	0,01 <sup>2</sup>
Ischämischer oder Schlaganfall „unsicherer Genese“	162	0,97	175	1,05	0,92 (0,74-1,13)	0,42
Hämorrhagischer Schlaganfall	40	0,24	78	0,47	0,51 (0,35-0,75)	<0,001 <sup>2</sup>
Systemische Embolie	15	0,09	17	0,10	0,87 (0,44-1,75)	0,70
Sekundäre Endpunkte						
Schlüssel-Endpunkt Tod jeglicher Ursache	603	3,52	669	3,94	0,89 (0,80-0,998)	0,047 <sup>2</sup>
Schlaganfall, Systemische Embolie oder Tod jeglicher Ursache	752	4,49	837	5,04	0,89 (0,81-0,98)	0,02 <sup>2</sup>
Herzinfarkt	90	0,53	102	0,61	0,88 (0,66-1,17)	0,37

<sup>1</sup> Dies bedeutet eine absolute Risikoreduktion von 0,33, was einer Number Needed to Treat von 303 entspricht. D. h. es müssen 303 Patienten mit Apixaban behandelt werden um ein Ereignis (Schlaganfall oder system. Embolie) zu verhindern.

<sup>2</sup> p < 0,05: statistisch signifikant

Bezüglich des primären Sicherheitsendpunktes zeigten sich im Zielparame-ter „ISTH Major Blutungen“ signifikant weniger Ereignisse unter Apixaban. Bei den Gastrointestinalen Blutungen traten keine signifikanten Unterschiede zwischen Apixaban und Warfarin auf. (s. nachfolgende Tabelle)

Sicherheitsendpunkte	Apixaban (N=9120)		Warfarin (N=9081)		Hazard Ratio (95% KI)	P- Wert
	Patienten mit Ereignis (N)	Ereignis-Rate (%/a)	Patienten mit Ereignis (N)	Ereignis-Rate (%/a)		
Primärer SEP: ISTH Major Blutungen	327	2,13	462	3,09	0,69 (0,60-0,80)	<0,001 <sup>3</sup>
Intrakranielle Blutungen	52	0,33	122	0,80	0,42 (0,30-0,58)	<0,001 <sup>3</sup>
GIT-Blutungen	105	0,76	119	0,86	0,89 (0,70-1,15)	0,37
Major oder klinisch relevante nonmajor Blutungen	613	4,07	877	6,01	0,68 (0,61-0,75)	<0,001 <sup>3</sup>
Net Clinical Outcomes Schlaganfall, systemische Embolie, Major Blutung oder Tod jeglicher Ursache <sup>4</sup>	1009	6,13	1168	7,20	0,85 (0,78-0,92)	<0,001 <sup>3</sup>

Anmerkungen und weitere Studieninformationen:

- In dieser Studie waren viele Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 eingeschlossen (34%), bei welchen der Einsatz von Antikoagulantien grundsätzlich nicht zwingend notwendig ist. In dieser Subgruppe und auch in derjenigen mit einem CHADS<sub>2</sub> -Score von 2 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.
- Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit gepowert und wurde dann auf Überlegenheit ausgewertet.
- Die Studienmedikation abgebrochen haben im Apixaban-Arm 25,3% der Patienten und 27,5% im Warfarin-Arm.

Prä-definierte Subgruppenanalysen haben grundsätzlich keinen Beweischarakter, sondern lediglich „Hinweis-Charakter“ auf bestimmte Sachverhalte und erfordern korrekterweise be-  
weisende Folgestudien:

- 57% der Probanden hatten frühere VKA Einnahme (> 30d durchgehend)

<sup>3</sup> p < 0,05: statistisch signifikant

<sup>4</sup> Für die Gesamtbewertung von Effektivität und Sicherheit wurde nachträglich ein kombinierter Endpunkt aus Schlaganfall, systemischer Thromboembolie, schwerer Blutung und Gesamletalität gebildet. Auch hier war Apixaban überlegen

- Die INR-Werte (Warfarin-Arm) lagen im Mittel nur in 66% der Zeit im therapeutischen Bereich von 2,0 bis 3,0. Wie die Einstellung in Europa war, ist nicht bekannt. Auffällig ist in der Subgruppen-Analyse, dass Patienten aus den europäischen Zentren rein numerisch nicht profitierten.

Die Phase III Studie von Apixaban in Kombination mit ASS beim akuten Koronarsyndrom wurde aus Sicherheitsgründen abgebrochen.

### **Kosten**

Die Tagestherapiekosten liegen aktuell bei 3,54 € (Stand: Lauertaxe 15.01.2013), Monitoring wie bei Phenprocoumon (Tagestherapiekosten ca. 0,18 €) entfällt.

Weitere Hilfe bekommen Sie – **als Mitglied der KVB** – von unseren Pharmakotherapie-Beratern. Sie finden unsere Berater unter [www.kvb.de](http://www.kvb.de) > Praxis > Service und Beratung > Präsenzberatung > Verordnungen

### **Literaturverzeichnis:**

Adam SS et al.: Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. Ann Intern Med. (157): 796-807 (2012)

EPAR Apixaban Eliquis® download unter [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human\\_med\\_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002148/human_med_001449.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Fachinformation Eliquis® download unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 365 (11): 981-992 (2011)

N.N. Rivaroxaban und Apixaban – zwei weitere orale Antikoagulanzen bei Vorhofflimmern. Der Arzneimittelbrief 45, 73 (2011)

Pengo V. et al.: Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. J Thromb Haemost (10):1979-87 (2012)