

## Behandlung und Rezidivprophylaxe von VTE

## Überzeugendes Nutzen-Risiko-Profil mit Apixaban

Apixaban (Eliquis®) ist seit 2014 zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen zugelassen (1). Grundlage dafür waren die guten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse in den Studien AMPLIFY\* und AMPLIFY-EXT+, in denen Apixaban vs. der bisherigen Standardtherapie (Heparin/VKA) bzw. Placebo untersucht wurden (2, 3). In einer Subanalyse der AMPLIFY-Studie war Apixaban bei der Behandlung von TVT und LE zu vordefinierten Zeitpunkten (7, 21 und 90 Tage) vergleichbar wirksam wie Enoxaparin/Warfarin bei einem niedrigeren Risiko für schwere Blutungen (4).

Zu den venösen Thromboembolien (VTE) zählen TVT und LE, die provoziert (z. B. durch Operationen, Traumata oder Immobilisation) oder unprovoked (idiopathisch) auftreten können (5). In Europa kommt es jedes Jahr schätzungsweise zu ca. 1 Mio. VTE-Ereignissen (6). Die VTE sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden: Auch nach einer initialen, drei bis sechs Monate andauernden, antikoagulatorischen Behandlung besteht ein Risiko für später auftretende VTE-Rezidive. Ohne eine an die initiale Behandlung anschließende antikoagulatorische Langzeittherapie kommt es bei 11% der Patienten innerhalb eines Jahres und bei 29,1% innerhalb von fünf Jahren zu einem VTE-Rezidiv (7). An einer symptomatischen LE, die in der Regel als Folge einer TVT auftritt, versterben 10% der Patienten innerhalb von einer Stunde (8).

## NOACs mittlerweile in Leitlinien verankert

Die deutschen (9) und internationalen Leitlinien (10, 11) zu VTE wurden aktualisiert, sodass jetzt NOACs als mindestens gleichwertige Alternative (9, 10) oder als eine zu bevorzugende Option (11) genannt werden, jeweils im Vergleich zur Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH)/Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

\* Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy

+ Apixaban after the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis with First-Line Therapy-EXTended Treatment

## AMPLIFY: Apixaban überzeugt vs. Enoxaparin/Warfarin

Die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie AMPLIFY (2) bildete die Basis für die Zulassung von Apixaban in der Behandlung von VTE (1). Eingeschlossen waren 5395 Patienten mit bestätigter symptomatischer TVT und/oder LE. Die Apixaban-Gruppe erhielt den direkten Faktor-Xa-Hemmer in der Dosis von 10 mg 2 x täglich in den ersten sieben Tagen, gefolgt von 5 mg 2 x täglich über insgesamt sechs Monate. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standardtherapie aus Enoxaparin über mindestens fünf Tage, überlappend gefolgt von Warfarin über sechs Monate. Primärer Wirksamkeitseffekt waren „rezidivierende symptomatische VTE oder VTE-bedingter Tod“. Hier erwies sich Apixaban mit einer Endpunkthäufigkeit von 2,3% gegenüber der Standardtherapie mit 2,7% als vergleichbar wirksam (relatives Risiko (RR) 0,84; 95% KI

0,60–1,18;  $p < 0,001$  für Nicht-Unterlegenheit) (2). Das Risiko für schwere Blutungen<sup>#</sup> (primärer Sicherheitseffekt) war unter Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin um relativ 69% niedriger (RR 0,31; 95% KI 0,17–0,55;  $p < 0,001$ ; ►Abb. 1). Die signifikante Überlegenheit zeigte sich auch in sekundären Sicherheitseffekten: Das Risiko für klinisch relevante nicht schwere Blutungen (CRNM)<sup>§</sup> war unter dem NOAC um relativ 52% reduziert (RR 0,48; 95% KI 0,38–0,60), das Risiko für den kombinierten Endpunkt „schwere Blutungen oder CRNM-Blutungen“ war unter Apixaban um relativ 56% niedriger (RR 0,44; 95% KI 0,36–0,55;  $p < 0,001$ ) gegenüber einer Therapie mit Enoxaparin/Warfarin (2).

## Von Anfang an: weniger schwere Blutungen vs. NMH/VKA

Während der ersten vier Wochen einer antikoagulatorischen Therapie von VTE besteht das höchste Risiko für ein Wiederauftreten von VTE (12). In einer Subanalyse der AMPLIFY-Studie wurde der Zeitverlauf rezidivierender VTE und des Auftretens von schweren Blutungen zu vordefinierten Zeitpunkten untersucht (4).

Während der 6-monatigen Therapie kam es bei 59 Patienten in der Apixaban-Gruppe (2,3%) und bei 71 in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe (2,7%) zu einem VTE-Rezidiv oder

# Manifeste Blutung mit Abfall des Hämoglobinlevels von  $\geq 2$  g/dl, Transfusion mit  $\geq 2$  Bluteinheiten, kritischer Lokalisation oder Todesfolge

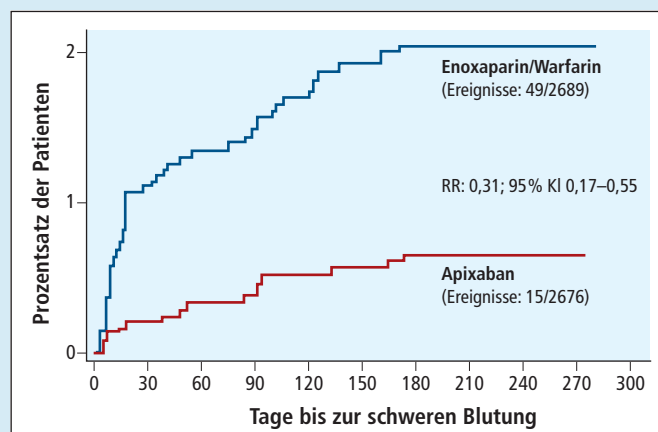


Abb. 1  
AMPLIFY: Schwere Blutungen (primärer Sicherheitseffekt) unter Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin; RR: relatives Risiko; modifiziert nach (2)

VTE-bedingten Todesfall. Dabei traten 31,5% der Ereignisse in den ersten sieben Tagen der Therapie auf, 49,2% in den ersten 21 und 80,0% innerhalb von 90 Tagen. Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin waren für jeden Zeitpunkt konsistent zur Auswertung über die gesamte Studienperiode und unabhängig davon, ob das Index-Ereignis eine TVT oder eine LE war: Bis zu Tag 7 trat bei 0,68% der Patienten unter Apixaban und 0,86% der Patienten unter Enoxaparin/Warfarin eine VTE oder ein VTE-bedingter Todesfall auf. Nach 21 Tagen betrug die Ereignisraten 1,09% (Apixaban) und 1,31% (Enoxaparin/Warfarin) und nach 90 Tagen 1,75% vs. 2,20% (► Abb. 2a) (4).

In Bezug auf den Endpunkt schwere Blutungen traten 29,7% der Ereignisse innerhalb der ersten sieben Tage auf, 50% in den ersten 21 und 76,7% innerhalb der ersten 90 Tage (4). Die in der AMPLIFY-Hauptstudie gezeigte Risikoreduktion für schwere Blutungen unter Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin begann schon in der frühen Phase der Antikoagulation: Nach sieben Tagen waren unter Apixaban bei 0,11% und unter Enoxaparin/Warfarin bei 0,60% der Patienten ein schweres Blutungsereignis aufgetreten. Innerhalb der ersten 21 Tage kam es in der Apixaban-Gruppe bei 0,19% und in der Enoxaparin/Warfarin-Gruppe bei 0,97% der Patienten zu schweren Blutungen, nach 90 Tagen waren es 0,41% vs. 1,41% (Apixaban vs. Enoxaparin/Warfarin, ► Abb. 2b) (4).

## AMPLIFY-EXT: Schwere Blutungen auf Placeboniveau

In die Phase-III-Studie AMPLIFY-EXT (3) wurden insgesamt 2482 Teilnehmer eingeschlossen, die bereits für sechs bis zwölf Monate wegen einer symptomatischen TVT und/oder LE eine orale Antikoagulation (NOAC oder VKA) erhalten hatten und für zwölf weitere Monate mit Apixaban (2,5 mg oder 5 mg 2 x täglich\*\*) oder Placebo weiterbehandelt wurden. Im primären Wirksamkeitsendpunkt „symptomatische VTE-Rezidive oder Tod jeglicher Ursache“ war Apixaban 2,5 mg 2 x täglich mit einer Ereignisrate von 2,3% der Gabe von Placebo (Er-

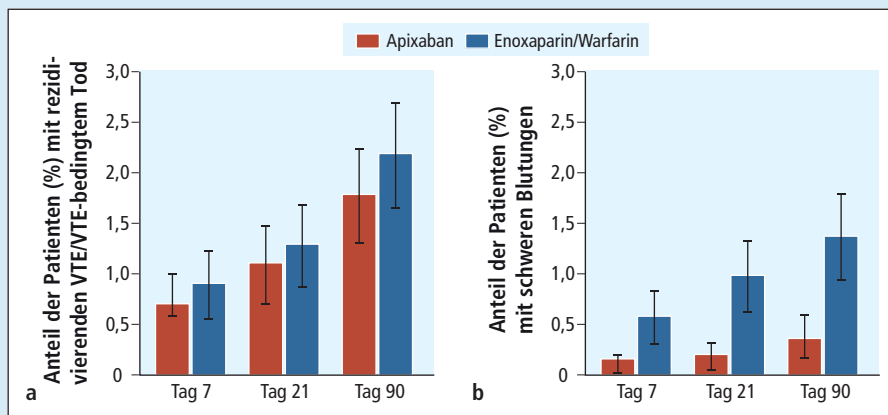


Abb. 2 AMPLIFY-Studie: Anteil der Patienten mit rezidivierenden VTE/VTE-bedingtem Tod (a) bzw. schweren Blutungen (b) nach 7, 21 und 90 Therapietagen unter Apixaban vs. Warfarin; modifiziert nach (4)

eignisrate 9,3%) überlegen ( $p < 0,0001$ ). (1) Die Rate schwerer Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt) sowie die Rate schwerer oder CRNM-Blutungen (sekundärer Sicherheitsendpunkt) war unter Apixaban 2,5 mg 2 x täglich und Placebo vergleichbar (3).

## Fazit

In der AMPLIFY-Studie zeigte Apixaban in der VTE-Behandlung ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Profil vs. Enoxaparin/Warfarin. Die Patienten profitierten insbesondere von der deutlich reduzierten Rate schwerer Blutungen sowie CRNM<sup>S</sup>-Blutungen (2). In einer Subanalyse von AMPLIFY war Apixaban bezüglich der Reduktion der Rate rezidivierender VTE zu jedem der vordefinierten Zeitpunkte (Therapiedauer 7, 21 und 90 Tage) ähnlich wirksam wie die Therapie mit Enoxaparin/Warfarin. Die in der Studie beobachtete relative Risikoreduktion mit Apixaban vs. NMH/VKA für schwere Blutungen war bereits zu diesen frühen Zeitpunkten evident (4). In der AMPLIFY-EXT-Studie zur Prophylaxe rezidivierender VTE nach

einer initialen Behandlung von sechs bis zwölf Monaten war Apixaban vs. Placebo überlegen in der Wirksamkeit, ohne dabei das Risiko für schwere und CRNM<sup>S</sup>-Blutungen signifikant zu erhöhen (3).

Dr. Beate Grübler, Hannover

## Literatur

1. Fachinformationen Eliquis® 5 mg, 2,5 mg; Stand Februar 2017.
2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.
3. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.
4. Raskob GE et al. Thromb Haemost 2016; 115(4): 809–16.
5. Zhu T et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 298–310.
6. Cohen AT et al. Thromb Haemost 2007; 98: 756–64.
7. Prandoni P et al. Haematologica 2007; 92: 199–205.
8. Kearon C. Circulation. 2003; 107(23 suppl 1): I22-I30.
9. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie Konsultationsfassung vom 01.09.2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html>. Letzter Zugriff: 10.11.2017.
10. Konstantinides SV et al. Eur Heart 2014; 35: 3033–69.
11. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149(2): 315–52.
12. Limone BL et al. Thromb Res 2013; 132(4): 420–6.

Diese Literaturarbeit entstand mit freundlicher Unterstützung der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München, und Pfizer Pharma GmbH, Berlin.

<sup>S</sup> Manifeste Blutungen, die die Kriterien für eine schwere Blutung nicht erfüllen, aber zu einer Intervention, Arztkontakt, Therapieunterbrechung oder Beeinträchtigung des Patienten führen

\*\* Apixaban ist zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE nach Abschluss einer 6-monatigen Antikoagulation nur in der Dosierung 2,5 mg 2 x tgl. zugelassen