



ARISTOTLE

Apixaban vs. Warfarin

Apixaban versus Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (ARISTOTLE):

eine randomisierte, doppelblinde Studie
Granger CB et al. N Eng J Med 2011;365:981–992

Hintergrund:

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) sind einem erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt. Warfarin und andere Vitamin-K-Antagonisten (VKA) stellen wirksame Behandlungsformen dar und reduzieren die Schlaganfallrate um ca. zwei Drittel.¹ Allerdings wird ihr Einsatz limitiert durch ein enges therapeutisches Fenster, die Notwendigkeit für ein regelmäßiges Monitoring, Wechselwirkungen mit Arznei- und Lebensmitteln und das Auftreten schwerer Blutungen.

Methoden:

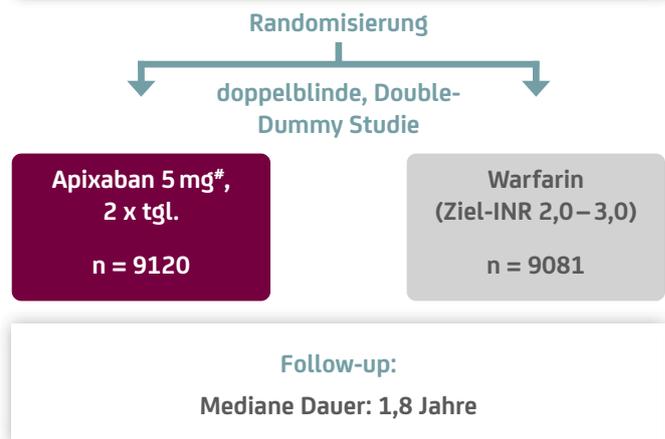
Die ARISTOTLE-Studie² wurde als doppelblinde Doppel-Dummy-Phase-III-Studie konzipiert. Insgesamt wurden 18 201 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall 1:1 in zwei Studienarme randomisiert. Im experimentellen Arm erhielten die Patienten 5 mg Apixaban[#] 2 x tgl., im Vergleichsarm wurde Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 eingesetzt. Primärer Wirksamkeitsendpunkt waren ischämische bzw. hämorrhagische Schlaganfälle oder systemische Embolien. Das Design sah zunächst eine Testung auf Nichtunterlegenheit vor. Sekundäre Ziele waren der Nachweis einer Überlegenheit von Apixaban verglichen mit Warfarin bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunkts, der Rate schwerer Blutungen[§] sowie der Gesamtmortalität.

Studiendesign ARISTOTLE-Studie:

A) Einschlusskriterien:

Patienten mit nvVHF und mind. 1 der folgenden Kriterien:

- Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA) oder systemische Embolie in der Anamnese
- Alter \geq 75 Jahre
- behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus (in Behandlung)
- Herzinsuffizienz* oder linksventrikuläre Auswurfraction \leq 40%



B) Ausschlusskriterien:

- VHF aufgrund reversibler Ursache
- mittlerer oder schwerer Mitralklappenstenose
- Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) von $>$ 165 mg pro Tag
- Antikoagulation aus anderen Indikationen als nvVHF (z. B. künstliche Herzklappen)
- schwerer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin $>$ 2,5 mg/dl oder berechnete Kreatinin-Clearance $<$ 25 ml/min)
- Schlaganfall innerhalb 7 Tagen vor der Randomisierung
- duale Thrombozytenaggregationshemmung (Clopidogrel plus ASS)

* NYHA [New York Heart Association]-Klasse \geq II) in den 3 Monaten vor Studieneinschluss

[#] 2,5 mg für Patienten mit mindestens 2 der folgenden Merkmale:

- Alter: \geq 80 Jahre
- Körpergewicht: \leq 60 kg
- Serumkreatinin: \geq 1,5 mg/dl

[§] Gemäß den Kriterien der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH-Blutungen)

Ergebnisse:

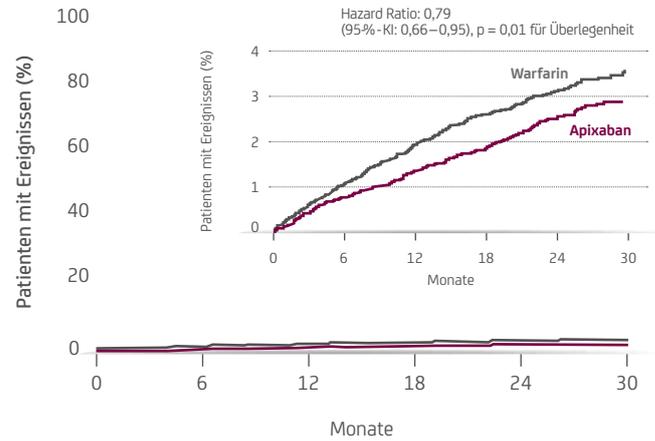
Die Beobachtungsdauer betrug im Median 1,8 Jahre. Patienten, die mit Warfarin behandelt wurden, befanden sich im Median 66 %, im Mittel 62,2 % der Zeit im therapeutischen INR-Bereich. Nur 4,70 % der Apixaban-Patienten erhielten eine reduzierte Dosis von 2 x 2,5 mg pro Tag. Im Apixaban-Arm betrug die Ereignisrate für den primären Wirksamkeitseckpunkt 1,27 %/Jahr (212/9120), im Warfarin-Arm 1,60 %/Jahr (265/9081). Die Rate an Schlaganfällen oder systemischen Embolien wurde somit um relativ 21 % reduziert ($p=0,01$ für Überlegenheit) (Abb. 1). Der größte Teil der Risikoreduktion beruhte auf einer signifikant geringeren Zahl an hämorrhagischen Schlaganfällen (49 % RRR unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin). Als wichtige sekundäre Endpunkte wurden unter Apixaban verglichen mit Warfarin das Auftreten schwerer Blutungen (2,13 % vs. 3,09 %) um relativ 31 % ($p<0,001$) (Abb. 2) und die Gesamtmortalität (3,52 % vs. 3,94 %) um relativ 11 % ($p=0,047$) gesenkt. Für intrakranielle Blutungen betrug die RRR zugunsten Apixaban 58 %, und schwere gastrointestinale Blutungen waren nicht signifikant unterschiedlich zu Warfarin.

Schlussfolgerungen:

Apixaban war, verglichen mit Warfarin, signifikant überlegen in der Verhinderung von Schlaganfällen oder systemischen Embolien bei Patienten mit nvVHF und einem oder mehreren Risikofaktoren. Zudem traten signifikant weniger schwere Blutungen auf, und auch die Gesamtmortalität wurde signifikant reduziert. Bei 1000 Patienten, die über einen Zeitraum von 1,8 Jahren behandelt wurden, verhinderte Apixaban im Vergleich zu Warfarin 6 Schlaganfälle, 15 schwere Blutungen und 8 Todesfälle.

Studienergebnisse: Apixaban vs. Warfarin zur Schlaganfallprophylaxe

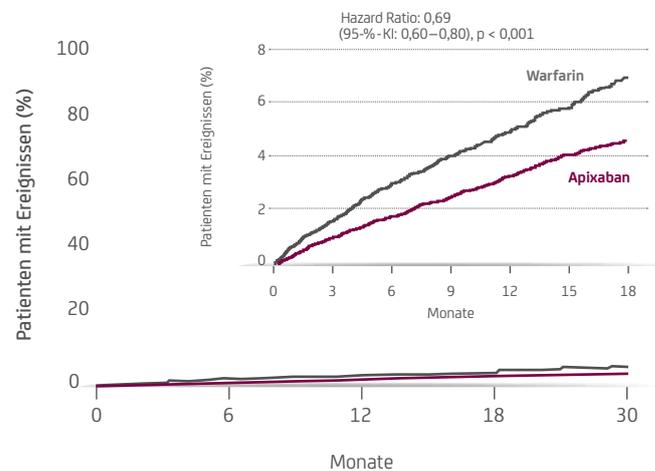
Wirksamkeit und Verträglichkeit	unter Apixaban
Weniger Schlaganfälle oder systemische Embolien	↓ 21 % RRR
Weniger schwere Blutungen [§]	↓ 31 % RRR
Geringere Gesamtmortalität	↓ 11 % RRR



Anzahl der gefährdeten Patienten

Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Abb. 1: Primärer Endpunkt: Schlaganfall oder systemische Embolie



Anzahl der gefährdeten Patienten

Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Abb. 2: Sekundärer Endpunkt: Schwere Blutungen[§]

ASS = Acetylsalicylsäure; KI = Konfidenzintervall; nvVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern; NYHA = New York Heart Association; RRR = relative Risikoreduktion; TIA = transitorische ischämische Attacke; VHF = Vorhofflimmern; VKA = Vitamin-K-Antagonisten;

§ Gemäß den Kriterien der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH-Blutungen)

Referenzen

1. Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857-867; 2. Adaptiert nach Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981-992

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. **Eliquis 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)oxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse \geq II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulantien z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulantien außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte GammaGlutamyltransferase, erhöhte AlaninAminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnlutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte AspartatAminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopecie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunkionsstelle und Blutung an der KatheterEinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. **Selten:** Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. **Sehr selten:** Erythema multiforme. **Nicht bekannt:** Angio-ödem. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 13

Eliquis®
Apixaban