

## ELIQUIS® zur Behandlung von akuten symptomatischen venösen Thromboembolien (AMPLIFY):

eine randomisierte, doppelblinde Studie  
Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;369:799–808.

### Hintergrund:

Mit über 540.000 Todesfällen pro Jahr ist die venöse Thromboembolie (VTE) eine der häufigsten vaskulären Todesursachen (nach Herzinfarkt und Schlaganfall) in Europa.<sup>1,2</sup> Die primäre medikamentöse Behandlung der VTE stellt die Gabe von Antikoagulanzen dar. Ziel ist es, das Wachstum der Thromben zu verhindern und die Neubildung zu unterdrücken. Bei der konventionellen Therapie wird die Antikoagulation mit der parenteralen Gabe von niedermolekularem Heparin (NMH) oder Fondaparinux begonnen und mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) fortgesetzt. Sowohl die tägliche subkutane Injektion von NMH als auch das Monitoring der VKA-Gabe mit evtl. Dosisanpassung ließen Rufe nach einer Therapievereinfachung laut werden.

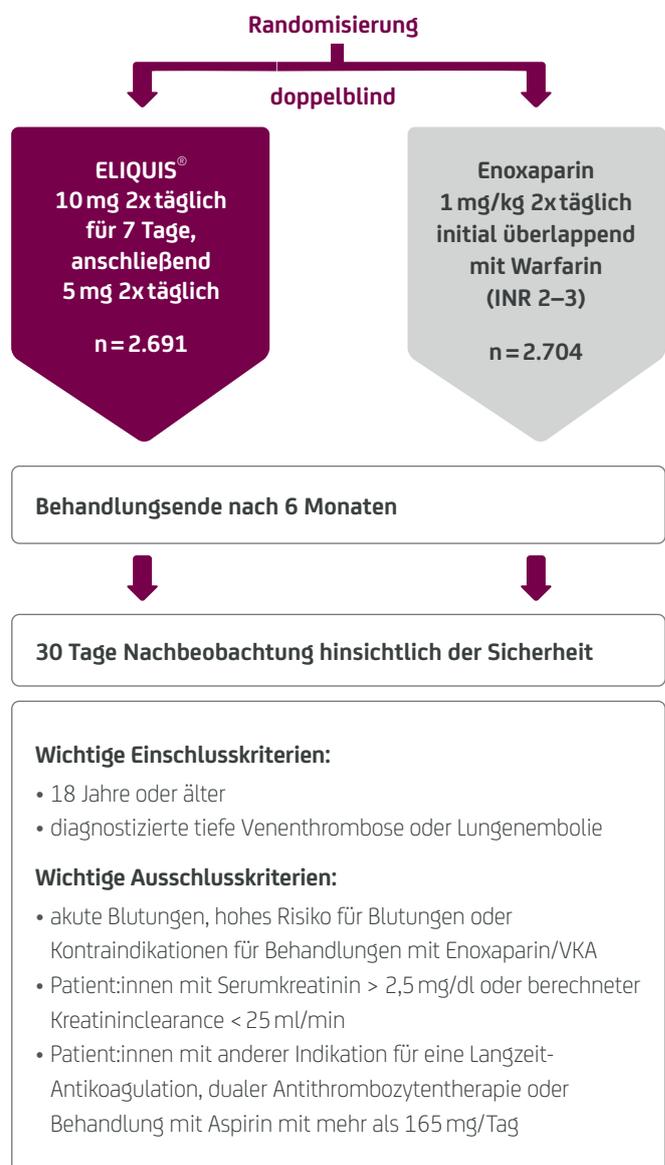
### Methoden:

Die AMPLIFY-Studie<sup>3</sup> wurde als randomisierte, doppelblinde Triple-Dummy-Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert. 5.400 Patient:innen mit nachgewiesener VTE wurden auf zwei Studienarme randomisiert. Im experimentellen Arm wurden die Patient:innen mit 10mg ELIQUIS® 2x täglich für 7 Tage und anschließend 5mg ELIQUIS® 2x täglich für 6 Monate behandelt. Im Vergleichsarm erhielten die Patient:innen initial alle 12 Stunden Enoxaparin (1mg pro kg Körpergewicht) für mindestens 5 Tage. In der Zeit wurde mit der VKA-Therapie (Zielwert INR 2,0–3,0) begonnen. Diese wurde für 6 Monate fortgesetzt. Der primäre Wirksamkeitseckpunkt war eine bestätigte rezidivierende symptomatische VTE oder VTE-bedingter Tod. Der primäre Sicherheitseckpunkt war das Auftreten von schweren Blutungen.

### Studiendesign AMPLIFY-Studie:<sup>3</sup>

**n = 5.400 (randomisiert)**

Patient:innen mit sicher diagnostizierter symptomatischer proximaler tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie mit/ohne gleichzeitiger tiefer Venenthrombose, die eine Behandlung  $\geq 6$  Monate benötigen



# AMPLIFY ELIQUIS® vs. Enoxaparin/Warfarin

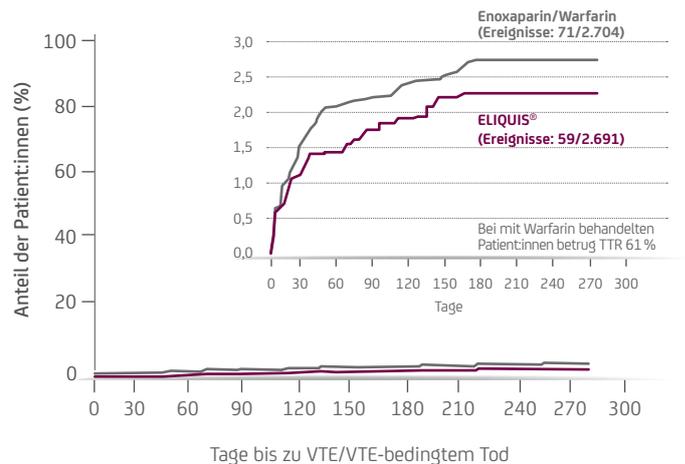
## Ergebnisse:

Von August 2008 bis August 2012 wurden 5.400 Patient:innen aus 28 Ländern in die Studie aufgenommen. Im Vergleichsarm betrug die mediane Behandlungsdauer mit Enoxaparin 6,5 Tage und die Patient:innen waren in 61 % der Zeit im therapeutischen INR-Bereich. Im ELIQUIS®-Arm traten bei 59 von 2.609 Patient:innen (2,3 %) rezidivierende symptomatische VTE/VTE-bedingter Tod auf und im Arm der konventionellen Therapie bei 71 von 2.635 Patient:innen (2,7 %): RR: 0,84 (95 %-KI: 0,60–1,18) ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit) (**Abb. 1**).

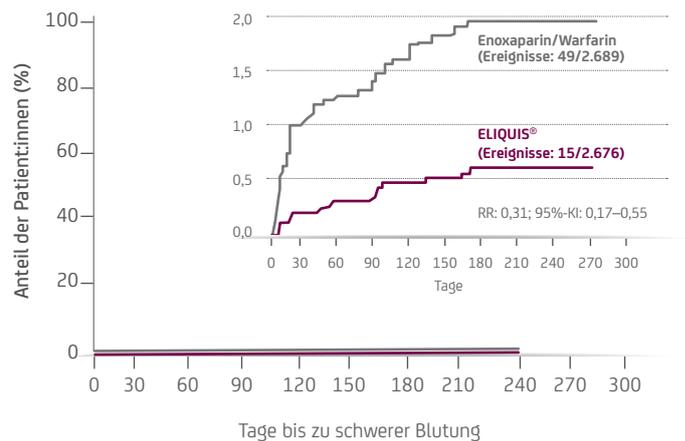
Bei 15 von 2.676 Patient:innen (0,6 %) traten unter ELIQUIS®-Behandlung schwere Blutungen auf. Bei der konventionellen Therapie waren es 49 von 2.689 (1,8 %). Das relative Risiko für ELIQUIS® betrug 0,31 (95 %-KI: 0,17–0,55) ( $p < 0,001$  für Überlegenheit). Die absolute Risikosenkung war 1,1 % (**Abb. 2**).

## Schlussfolgerungen:

Die AMPLIFY-Studie zeigte, dass die Behandlung von akuter venöser Thromboembolie mit einem festen Dosierungsschema mit ELIQUIS® alleine einer konventionellen Therapie mit Enoxaparin und VKA nicht unterlegen ist. Gleichzeitig wies das ELIQUIS®-Regime eine klinisch relevante relative Risikoreduktion schwerer Blutungen von 69 % gegenüber der Enoxaparin/Warfarin-Therapie auf. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von ELIQUIS® zeigten sich auch in vielen Subgruppenanalysen wie z. B. Patient:innen älter als 75 Jahre, Patient:innen mit einem Körpergewicht über 100 kg und auch in den Studienzentren, bei denen die TTR mehr als 68 % betrug. Hier sind die Ergebnisse konsistent mit der Gesamtstudie. Auf der Grundlage dieser Studie, zusammen mit der Studie „Apixaban zur verlängerten Behandlung venöser Thromboembolie (AMPLIFY-EXT)“<sup>4</sup>, erweist sich ELIQUIS® als effektive, verträgliche und einfache Therapieoption für erwachsene Patient:innen mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, sowohl in der akuten Behandlung als auch in der Rezidivprophylaxe.<sup>5</sup>



**Abb. 1:** Primärer Wirksamkeitsendpunkt – rezidivierende VTE / VTE-bedingter Tod



**Abb. 2:** Primärer Sicherheitsendpunkt – schwere Blutungen

## ELIQUIS® | Made in Germany\*

### Abkürzungen

KI = Konfidenzintervall; INR = International normalized ratio; RR = Relatives Risiko; TTR = Time in the therapeutic range

### Fußnote

+ Produktion nicht ausschließlich in Deutschland

### Referenzen

1. Cohen AT, et al. Thromb Haemost. 2007;98:756–64. 2. Freedman JE, Loscalzo J. Arterial and venous thrombosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012:983–1004. 3. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;369:799–808. 4. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;368:699–708. 5. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation, aktueller Stand.

**Elquis 2,5 mg** Filmtabletten. **Elquis 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, Elquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O; Elquis 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  $\geq 75$  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. Elquis 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 Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermolek. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. 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 Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnblutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopezie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle 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:** Angioödem, kutane Vaskulitis. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. v14